

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

**Nuevos aspectos de las reacciones de los ácidos borónicos: de la
catálisis metálica a la catálisis orgánica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Silvia Roscales García

Director

Aurelio García Csáky

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I

INSTITUTO PLURIDISCIPLINAR



**NUEVOS ASPECTOS DE LAS REACCIONES
DE LOS ÁCIDOS BORÓNICOS: DE LA
CATÁLISIS METÁLICA A LA CATÁLISIS
ORGÁNICA**

TESIS DOCTORAL

SILVIA ROSCALES GARCÍA

Madrid, 2014

D. Aurelio García Csáky, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA:

Que la presente Memoria titulada **NUEVOS ASPECTOS DE LAS REACCIONES DE LOS ÁCIDOS BORÓNICOS: DE LA CATÁLISIS METÁLICA A LA CATÁLISIS ORGÁNICA**, se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas y en el Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid, por la Licenciada en Química **Dña. Silvia Roscales García**, y autoriza su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 15 de noviembre de 2014

Fdo. Prof. Aurelio G. Csáky

A mi familia

“If you can dream it, you can do it”

Walt Disney

La presente Tesis Doctoral se ha realizado durante los años 2011-2014 en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas y el Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección del Prof. Aurelio García Csáky, a quien quiero agradecer su dedicación, apoyo, motivación, disponibilidad, su entusiasmo constante, confianza en mí y sobre todo, lo mucho que me ha transmitido, tanto química como personalmente.

También quiero agradecer al Prof. Joaquín Plumet Ortega, gracias a quien y con quien comencé a trabajar en este grupo de investigación cuando aún estudiaba la licenciatura, por la confianza depositada en mí, por todo lo que me ha enseñado, por el apoyo y ayuda durante estos años, por su constante interés en mi formación y sobre todo, por el cariño con el que siempre me ha tratado.

Agradezco sinceramente a todos mis compañeros de laboratorio, pasados y presentes, su amistad, su paciencia y todos los ratos, tanto los buenos como los no tan buenos, que hemos pasado juntos. De todos he aprendido algo y con todos he compartido mucho. Muchísimas gracias.

I would like to thank Prof. Dr. Simon Ametamey for offering me the opportunity to carry out my predoctoral stay under his supervision and I would like to thank Prof. Dr. Roger Schibli for the possibility to work in his group for three months. Exceptional thanks goes to my day-to-day supervisor Dr. Aristeidis Chiotellis for his outstanding explanations and support. I also thank all the other group members for the nice working atmosphere and their help.

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a los técnicos del laboratorio (Los dos Javis y Laura) por su disponibilidad y porque cada día me han saludado con una sonrisa; a los técnicos del CAI de RMN (Elena, Lola y Ángel) por su ayuda durante estos años y a todos los compañeros del resto de laboratorios, porque siempre han estado dispuestos a ayudarme cuando lo he necesitado.

Por supuesto, quiero agradecer muy especialmente a mis padres y mis hermanas, por su apoyo incondicional, su generosidad, ayuda, comprensión y preocupación por mí en todo momento. Gracias por la confianza que tenéis en mí y en mis posibilidades, y gracias por entender que para mí esto es importante, porque sin vosotros no habría sido lo mismo. Y al resto de mi familia por los ánimos, apoyo e interés constantes. Muchísimas gracias a todos por estar siempre ahí, incluso cuando el camino no ha sido tan sencillo.

Por último, quiero agradecer al Ministerio de Educación por la concesión de una beca predoctoral FPU desde enero de 2011 hasta diciembre de 2014, gracias a la cual he podido desarrollar este trabajo, y por la ayuda para la realización de la estancia predoctoral en el extranjero.

La realización de la presente Tesis Doctoral ha sido posible con la ayuda económica del proyecto “Nuevos métodos catalíticos de síntesis estereoselectiva basados en el empleo de ácidos borónicos. Evaluación de la actividad neuroprotectora de los

productos resultantes” (CTQ2010-16170,01.01.2011-31.12.2013, IP Aurelio García Csáky) del Ministerio de Ciencia e Innovación, a quien queremos agradecer expresamente la financiación concedida.

Hasta el momento de redactar esta Memoria, parte de los resultados aquí presentados se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

“Regioselective 1,6-conjugate addition of boronic acids and Grignard reagents to dienyropyridines”

S. Roscales, I. García Salado, A. G. Csáký, *Synlett* **2011**, 15, 2234-2236.

“Pd(II)-catalyzed conjugate addition of boronic acids to ketoglutaconic esters toward the synthesis of functionalized pyridazin-3(2H)-ones with neuroprotective activity”

S. Roscales, A. Ortega, S. Martín-Aragón, P. Bermejo-Bescós; A. G. Csáký, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5398-5405.

“Trifluoroacetic anhydride-catalyzed conjugate addition of boronic acids to alpha,beta-unsaturated ketones”

S. Roscales, A. Rincón, E. Buxaderas, A. G. Csáký, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4721-4724.

“Trifluoroacetic anhydride promoted tandem conjugate addition of boronic acids/acetal ring opening”

S. Roscales, A. G. Csáký, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1187-1189.

“Transition-Metal-Free Reactions of Boronic Acids: 1,3-Stereochemical Induction in the Substrate-Controlled Conjugate Addition”

S. Roscales, V. Ortega, A. G. Csáký, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12825–12830.

“Metal-free ring-opening of epoxides with potassium trifluoroborates”

S. Roscales, A. G. Csáký *Chem. Commun.* **2014**, 50, 454-456.

“Transition-metal-free C-C bond forming reactions of aryl, alkenyl and alkynylboronic acids and their derivatives”

S. Roscales, A. G. Csáký *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 8215-8225.

La presente Tesis Doctoral se centra en el estudio de nuevos aspectos de las reacciones de los ácidos aril- y alquénilborónicos. Continuando la línea de investigación de nuestro grupo, los primeros capítulos de la Memoria se han dedicado a las reacciones de adición conjugada de los ácidos borónicos catalizadas por metales de transición. En los capítulos siguientes se han considerado las reacciones de los ácidos borónicos activadas por moléculas orgánicas. De acuerdo con ello, la Tesis se presenta organizada de la siguiente manera: Después del primer capítulo, que contiene los antecedentes más relevantes y una revisión del estado actual de las reacciones de adición conjugada de los ácidos borónicos y de las reacciones de los ácidos borónicos en ausencia de metal de transición, se presentan los resultados concretos en diferentes capítulos agrupados por su temática particular. Los capítulos II y III están centrados en las reacciones de adición conjugada de los ácidos borónicos catalizadas por metales, mientras que los capítulos IV y V presentan los resultados de las adiciones conjugadas catalizadas por moléculas orgánicas. El capítulo VI está dedicado a las reacciones de adición de ácidos borónicos a dobles y triples enlaces unidos a heterociclos aromáticos activadas por ácido tartárico, mientras que el capítulo VII está dedicado a la apertura de epóxidos con ácidos borónicos catalizada por anhídrido trifluoroacético. Al final se incluye como Anexo el trabajo realizado durante la realización de la estancia predoctoral en la ETH (Zürich, Suiza).

ÍNDICE

RESUMEN EN INGLÉS DE LA TESIS DOCTORAL

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS GENERALES

1. Los ácidos borónicos y sus derivados: Aspectos generales.
2. La reacción de adición conjugada de nucleófilos carbonados.
 - 2.1. La reacción de adición conjugada de ácidos borónicos.
 - A. Las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por metales de transición.
 - a) Catálisis con Rh
 - b) Catálisis con Pd
 - B. Las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por moléculas orgánicas.
3. Otras reacciones de los ácidos borónicos en ausencia de metal de transición.
 - 3.1. Reacción de Suzuki en ausencia de metal de transición.
 - 3.2. Reacciones con compuestos α -diazocarbonílicos y tosilhidrazonas.
 - 3.3. Reacciones con iones carbenio.
 - A. Funcionalización de acetales.
 - B. Reacciones con otros iones oxocarbenio.
 - C. Reacciones con otros iones carbenio
4. Objetivos generales.

CAPÍTULO II: INDUCCIÓN ASIMÉTRICA 1,2 EN REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS CATALIZADAS POR Pd(II)

1. Introducción.
2. Objetivos.
3. Resultados y discusión.
 - 3.1. Síntesis de los materiales de partida.
 - 3.2. Adición conjugada de ácidos arilborónicos a los materiales de partida **1**.

- A. Adición conjugada a cetonas α,β -insaturadas sustituidas por oxígeno en las posiciones γ y δ .
- B. Adición conjugada a ésteres α,β -insaturados sustituidos con oxígeno o nitrógeno en posición γ y oxígeno en posición δ .
- 3.3. Adición conjugada de ácidos arilborónicos a la lactona **2**.

4. Conclusiones.

5. Parte experimental.

- 5.1. Síntesis de los materiales de partida.
- 5.2. Adición conjugada de ácidos arilborónicos a los materiales de partida **1**.
- 5.3. Adición conjugada de ácidos arilborónicos al éster **1i** formando previamente un éster borónico.
- 5.4. Adición conjugada de ácidos arilborónicos a la lactona **2**.

CAPÍTULO III: SÍNTESIS DE ARILPIRIDAZINONAS Y ARILPIRIDAZINAS CON ACTIVIDAD NEUROPROTECTORA

1. Introducción.

- 1.1. Adición conjugada de ácidos borónicos a compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados.
- 1.2. Piridazinonas y piridazinas: Potenciales fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
 - A. Una breve nota sobre la enfermedad de Alzheimer.
 - B. Piridazinonas, piridazinas y la enfermedad de Alzheimer.

2. Objetivos.

3. Resultados y discusión.

- 3.1. Síntesis de los materiales de partida.
- 3.2. Adición conjugada de ácidos arilborónicos a los compuestos de estructura general **11**.
- 3.3. Síntesis de las piridazinonas **13**.
- 3.4. Resumen de resultados farmacológicos de las piridazinonas **13**.
- 3.5. Síntesis de las piridazinas **14**.

4. Conclusiones.

5. Parte experimental.

- 5.1. Síntesis de los materiales de partida.

- 5.2. Adición conjugada de ácidos arilborónicos **3** a los ésteres cetoglucacónicos **11**.
- 5.3. Síntesis de las piridazinonas **13**.
- 5.4. Síntesis de las piridazinas **14**.

CAPÍTULO IV: SÍNTESIS DE ALQUIL- Y ALQUENILPIRIDAZINONAS

- 1. Introducción.
- 2. Objetivos.
- 3. Resultados y discusión.
 - 3.1. Adición conjugada de ácidos vinilborónicos **24** a los compuestos **11b** y **15**.
 - 3.2. Síntesis de las piridazinonas **26** y **27**.
- 4. Conclusiones.
- 5. Parte experimental.
 - 5.1. Adición conjugada de ácidos vinilborónicos **24** a los materiales de partida **11b** y **15**.
 - 5.2. Síntesis de las vinildihidropiridazinonas **31** y de las alquilpiridazinonas **27**.
 - 5.3. Aromatización de los compuestos **31**.

CAPÍTULO V: SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE TETRAHIDROPIRANOS

- 1. Introducción.
 - 1.1. Activación de ácidos borónicos con agentes acilantes.
 - 1.2. Transformaciones tandem iniciadas mediante adición conjugada de ácidos borónicos.
 - 1.3. Inducción asimétrica 1,3.
- 2. Objetivos.
- 3. Resultados y discusión.
 - 3.1. Reacciones de adición conjugada a alquenos electrodeficientes.
 - A. Síntesis de los materiales de partida.
 - B. Adición conjugada a alquenos electrodeficientes catalizada por agentes acilantes.
 - 3.2. Síntesis de tetrahidropiranos funcionalizados.
 - A. Síntesis de los materiales de partida.
 - B. Transformaciones a partir de los compuestos **1**.
 - C. Transformaciones a partir de los compuestos **32**.

4. Conclusiones.

5. Parte experimental.

- 5.1. Síntesis de los materiales de partida.
- 5.2. Reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos a alquenos electrodeficientes activadas por TFAA
- 5.3. Síntesis de los tetrahidropiranos **36**.
- 5.4. Síntesis de los biciclos **39**.
- 5.5. Síntesis de los tetrahidropiranos **42**.
- 5.6. Síntesis de los tetrahidropiranos **43**.
- 5.7. Síntesis de los derivados benzoilados.

CAPÍTULO VI: FUNCIONALIZACIÓN DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

1. Introducción.

- 1.1. La reacción de adición conjugada de ácidos borónicos a heterociclos aromáticos.
- 1.2. Adición de ácidos borónicos a alquinheterociclos aromáticos.
- 1.3. La reacción de carboboración de alquinos.

2. Objetivos.

3. Resultados y discusión.

- 3.1. Síntesis de los materiales de partida.
- 3.2. Adición de ácidos borónicos a alquenos sustituidos con un heterociclo aromático.
- 3.3. Adición de ácidos borónicos a alquinos sustituidos con un heterociclo aromático.
 - A. Adición de ácidos borónicos a alquini/benzotiazoles.
 - B. Adición de ácidos borónicos a alcoholes propargílicos.

4. Conclusiones.

5. Parte experimental.

- 5.1. Síntesis de los materiales de partida.
- 5.2. Adición de ácidos borónicos a alquenos sustituidos con un heterociclo aromático.
- 5.3. Adición de ácidos borónicos a alquini/benzotiazoles.
- 5.4. Adición de ácidos borónicos a alcoholes arilpropargílicos: Síntesis de oxaboroles.

- 5.5. Síntesis de los compuestos **52**.
- 5.6. Acoplamientos de Suzuki y Heck.

CAPÍTULO VII: REACCIONES DE APERTURA DE EPÓXIDOS

- 1. Introducción.
- 2. Objetivos.
- 3. Resultados y discusión.
 - 3.1. Síntesis de los materiales de partida.
 - 3.2. Apertura de los ésteres glicídicos **54** con organotrifluoroboratos potásicos catalizada por TFSA.
 - 3.3. Determinación de la estereoquímica de los productos **55**.
 - 3.4. Curso de reacción propuesto para la formación de los productos **55**.
- 4. Conclusiones.
- 5. Parte experimental.
 - 5.1. Síntesis de los materiales de partida.
 - 5.2. Apertura de epóxidos con organotrifluoroboratos potásicos.
 - 5.3. Determinación de la configuración de los compuestos **55**: Síntesis de los compuestos **58**.

RESUMEN DE CONCLUSIONES EN INGLÉS

ANEXO: SÍNTESIS DE UN ANTAGONISTA SELECTIVO DE LOS RECEPTORES NMDA PARA SU UTILIZACIÓN COMO RADIOLIGANDO PET

- 1. Introducción.
 - 1.1. La tomografía de emisión de positrones (PET).
 - 1.2. Los receptores NMDA.
 - 1.3. Los receptores NMDA y la técnica PET.
- 2. Objetivos.
- 3. Resultados y discusión.
 - 3.1. Síntesis del ácido [(3-ciano-4-fluorobencil)amino[2,3-dioxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-il]metil]fosfónico, compuesto **59**.
 - 3.2. Síntesis del ácido [(3-ciano-4-nitrobencil)amino[2,3-dimetoxi-7-fenil-quinoxalin-5-il]metil]dimetilfosfonato, compuesto **72**.
 - 3.3. Radiosíntesis

4. Conclusiones.

5. Parte experimental.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

NEW ASPECTS IN THE REACTIONS OF BORONIC ACIDS

1. INTRODUCTION

Investigation of new methods for the synthesis of C–C bonds is fundamental for the development of new organic drugs and materials. Boronic acids and their derivatives constitute attractive reagents towards this end, due to their low toxicity, thermal stability, and wide compatibility with functional groups that are normally labile towards other organometallic nucleophiles. In addition, a large number of them are nowadays commercially available and can also be prepared by various synthetic routes. However, these compounds are only moderately nucleophilic. This requires the inclusion of some type of extra activation in the synthetic procedures. Most frequently, transition metal catalysis has been used for this purpose. Consequently, the most popular C–C bond forming reactions of these boronic acids, such as the Suzuki–Miyaura, Heck, and Hayashi–Miyaura reactions, or additions to C=O and C=N bonds, require catalysis by transition metals. Comparatively, synthetic transformations of boronic acids under metal-free conditions remain scarce and have been limited to Mannich-type reactions, conjugate additions, and reactions with oxonium cations. This is a new rapidly expanding field of organoboron chemistry that has not been yet fully explored. The finding of reaction conditions which could enable the C–C bond formation with boronic acids under metal-free conditions is a highly attractive addendum to the synthetic arsenal of these compounds.

2. OBJECTIVES

The main objective of this Thesis concerns the study of new aspects of the chemistry of aryl- and alkenylboronic acids in the regio- and stereocontrolled formation of new C–C bonds. Specifically, we look for new synthetic applications beyond the Suzuki reaction. The results have been grouped in different chapters:

1. Reactions of boronic acids to α,β -unsaturated compounds under Pd(II) catalysis:

Chapter II: 1,2-stereochemical induction in conjugate addition reactions.

Chapter III: Synthesis of arylpyridazinones and arylpyridazines with neuroprotective activity.

2. Reactions of boronic acids under metal-free conditions:

Chapter IV: Synthesis of alkyl- and alkenylpyridazinones.

Chapter V: Stereoselective synthesis of tetrahydropyrans.

Chapter VI: Functionalization of heterocyclic compounds.

Chapter VII: Ring-opening of epoxides.

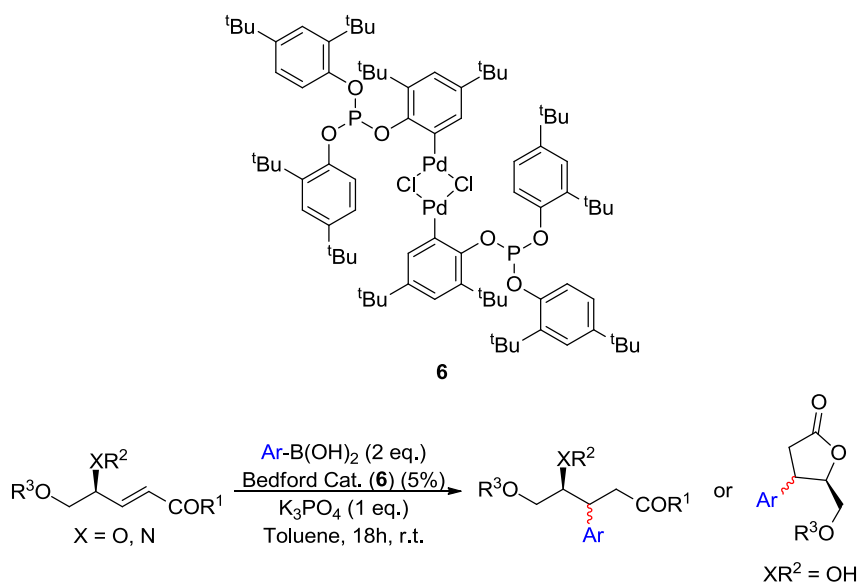
3. RESULTS

3.1. TRANSITION METAL CATALYSIS

Chapter II: 1,2-Stereochemical induction in conjugate addition reactions

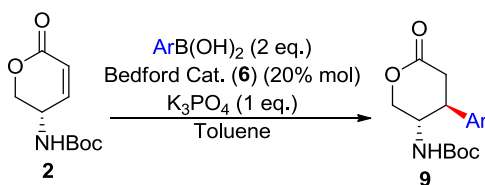
Control of the stereoselectivity is crucial in the development of new synthetic methods. In the Pd(II)-catalyzed conjugate addition reactions of boronic acids, this has been achieved by using a variety of chiral ligands attached to the transition metal. In contrast, the substrate-controlled stereoselectivity of this reaction has been scarcely explored, in particular with regard to conformationally flexible acyclic substrates.

We have studied the stereoselective Pd(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to acyclic α,β -unsaturated compounds bearing a γ -oxygen or γ -nitrogen substituent and δ -oxygen substituent, using paladacycle **6** as catalyst in toluene as solvent and in the presence of K_3PO_4 .



The reactions take place in a highly *anti* diastereoselective fashion either when using γ -hydroxyl unprotected starting materials or when the γ -oxygen substituent is protected with a non-bulky group. On the other hand, the reactions are highly *syn* diastereoselective with the presence of a γ -amino substituent. The δ -oxygen substituent plays a role in the stereoselectivity of the reaction, and better results are obtained when this OH-group is protected.

We also have studied the stereoselective Pd(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to the cyclic α,β -unsaturated ester **2** which bears a γ -nitrogen substituent.

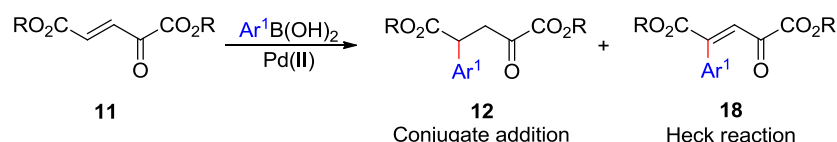


The bulky group (NHBoc) in γ position is responsible for the observed stereochemistry which is *trans*. Only one distereomer is formed in good yields (71-99%).

Chapter III: Synthesis of arylpyridazinones and arylpyridazines with neuroprotective activity

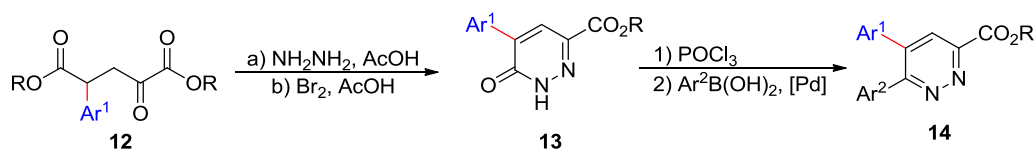
Among the different types of unsaturated carbonyl compounds used as substrates in the conjugate addition reaction employing boronic acids as reactants, ene-dicarbonyl compounds have not received much attention. The Rh(I)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to maleimides constitutes one of the more studied examples, but ene-diester and ene-diketones have been less considered. On the other hand, the Rh(I)-catalyzed additions to electronically differentiated 1,4-unsaturated dicarbonyl compounds, such as 4-oxobut-2-enamides and 4-oxobut-2-enoates, have been even less developed. These types of substrates are challenging, due to the possibility of two alternative regiochemistries in the formation of the new C–C bond. Regarding Pd(II) catalysis, the conjugate addition of arylboronic acids to ene-dicarbonyl compounds has been reported only in the case of maleimides.

In this chapter, we have centered our attention in the Pd(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to ketoglutaconic esters **11**.



Among the different catalysts tested for this transformation, the dicationic Pd(II) catalyst generated with $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, dppben, and HBF_4 proved to be the best in terms of regioselectivities and avoidance of Heck-type by-products. On the other hand, the dicationic Pd(II) catalyst generated with $\text{Pd}(\text{acac})_2$, dppben, and $\text{Cu}(\text{BF}_2)_4$ performed best in terms of yields.

The resulting 4-aryl-2-oxopentadienoates **12** were transformed into pyridazin-3(2*H*)-ones **13** and pyridazines **14**, potentially useful for the therapy of neurodegenerative diseases. These compounds simultaneously exhibited β -secretase activity, inhibition of β -amyloid (βA) aggregation, and disaggregation of pre-formed βA fibrils, and also had a good scavenging profile for intracellular reactive oxygen species (ROS).

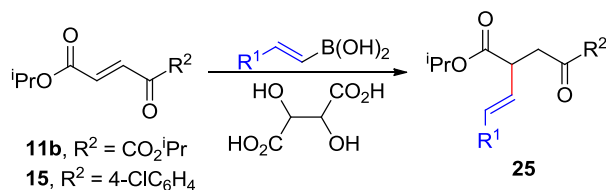


3.2. METAL-FREE CONDITIONS

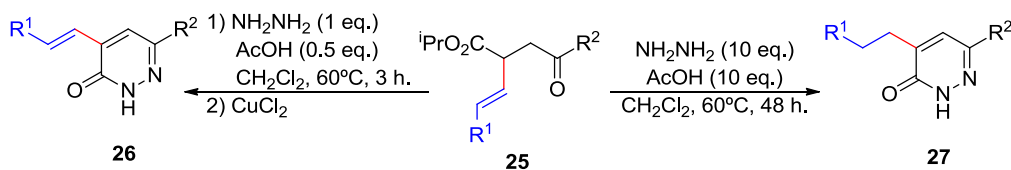
Chapter IV: Synthesis of alkyl- and alkenylpyridazinones

The direct conjugate addition of boronic acids is difficulted by their low nucleophilicity, and some kind of activation is normally required for this type of reactions. This can be achieved by transmetalation with transition metals, mainly Rh and Pd, in the appropriate catalytic cycles. Although less developed, this type of reaction can also be promoted by organic molecules, either stoichiometrically or catalytically.

We have found that tartaric acid promotes the conjugate addition of vinylboronic acids to 4-oxobut-2-enoates.



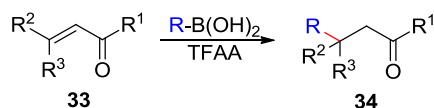
The resulting compounds **25** were transformed into vinyl- and alkylpyridazin-3(2H)-ones **26** and **27**, respectively, potentially useful for the therapy of neurodegenerative diseases.



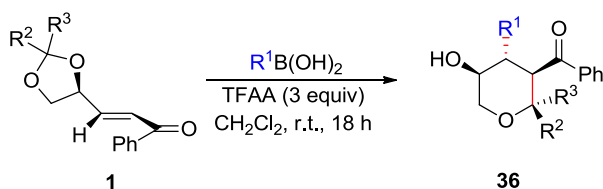
Chapter V: Stereoselective synthesis of tetrahydropyrans

In the search for new reagents that allow the catalytic activation of boronic acids toward the conjugate addition to simple α,β -unsaturated ketones under metal-free mild reaction conditions, we have focussed our attention on acylation reagents.

Our results show that trifluoroacetic anhydride catalyzes the addition of boronic acids under metal-free and experimentally simple conditions for a variety of substrates with good yields.

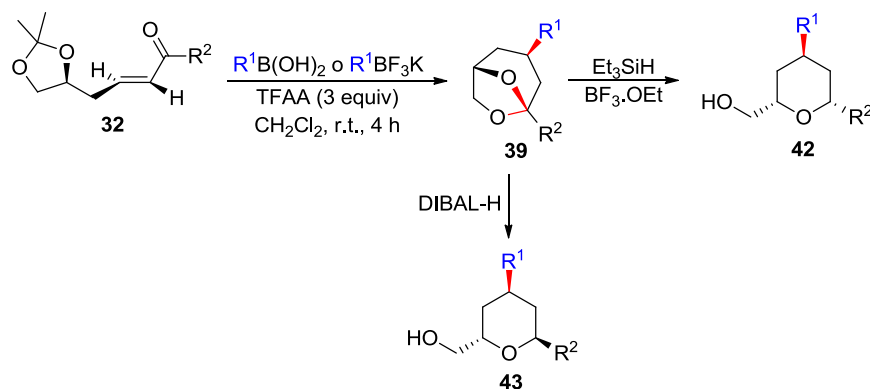


Among the different types of conjugate addition reactions, tandem processes are particularly attractive, as these methods permit the construction of several C-C bonds in a one-pot process and the simultaneous generation of various stereocenters without isolation of intermediates. We disclose herein a new stereoselective tandem reaction consisting in the conjugate addition of boronic acids followed by the intramolecular ring opening of cyclic acetals under metal free conditions (trifluoroacetic anhydride-promotion). Two new C-C bonds and up to three stereocenters are formed in this single-step process, which allows the generation of quaternary stereocenters. Optically pure polysubstituted tetrahydropyran rings are synthesized diastereoselectively using this new reaction. The functionalization present in these tetrahydropyrans can be further manipulated, thus adding further synthetic value to the process.



Control of the stereoselectivity is crucial in the development of new C-C bond-forming methods. This has been achieved by using a variety of chiral ligands attached to transition metal catalysts and by organocatalytic procedures. Also, the use of covalently bound chiral inducers and the exploitation of 1,2-stereochemical induction are common strategies in the context of conjugate additions to enantiopure acceptor substrates. In contrast, 1,3-stereochemical induction using chiral-pool derived compounds as starting materials has been much less developed. This is particularly important regarding the conformationally flexible acyclic substrates, where stereocontrol is more problematic. Boronic acids and potassium trifluoroborates have not been previously used in the context of substrate-controlled 1,3-stereochemical induction, despite their well known utility as carbon nucleophiles in stereoselective metal-catalyzed conjugate addition reactions.

In this chapter, the substrate-controlled 1,3-stereoselective conjugate addition of boronic acids and potassium trifluoroborates under metal-free conditions has been developed. This reaction affords bicyclic acetals, which have been used as key intermediates in the stereodivergent synthesis of polysubstituted tetrahydropyrans.

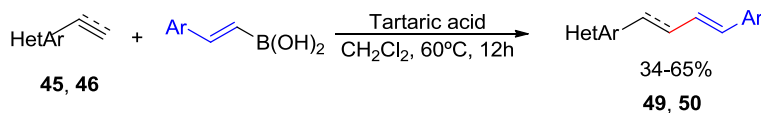


Chapter VI: Functionalization of heterocyclic compounds

Aromatic heterocyclic compounds are of widespread chemical significance, being present in numerous biologically active natural products, and serving as building blocks for the discovery of new medicines, agrochemicals, and functional molecules. Consequently, synthetic methods that enable functionalization of this type of compounds are highly important. Although metal-catalyzed reactions have revolutionized this area, new metal-free methods that open up, previously little explored, pathways are of high value.

In this context, the addition of nucleophiles to alkenyl- and alkynylheterocycles has attracted our attention. Transition-metal catalyzed addition of boronic acids to alkynes has emerged as a powerful tool for the elaboration of di- or trisubstituted alkenes, and obviously the control of the regioselectivity and the *E/Z*-ratio are essential issues for the design and development of synthetically useful alkyne hydroarylation reactions. To date, the utilization of strong electron-withdrawing or coordinating groups stands out as an effective strategy to achieve the regioselective boron addition reaction of unsymmetrical acetylenes.

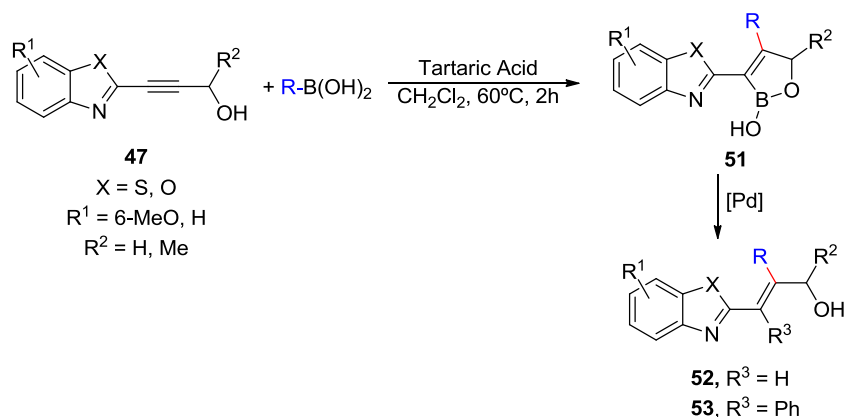
In this chapter we have studied the addition of arylvinylboronic acids to alkenyl- and alkynylheterocycles under metal-free conditions.



In the presence of tartaric acid (1eq.), alkenyl- and alkynylheterocyclic compounds bearing an imine-type nitrogen contiguous to the chain engage in additions with various arylvinylboronic acids regioselectively and in moderate yields. The reactions with alkynes proceed to give *E*-alkenes. However, examples are limited to β -unsubstituted alkenes and alkynes.

A different reactivity was observed when using heterocycles containing a propargylic alcohol moiety. These compounds reacted with boronic acids to give 5*H*-[1,2]oxaboroles in good yields (63–77%) under mild reaction conditions. This reaction

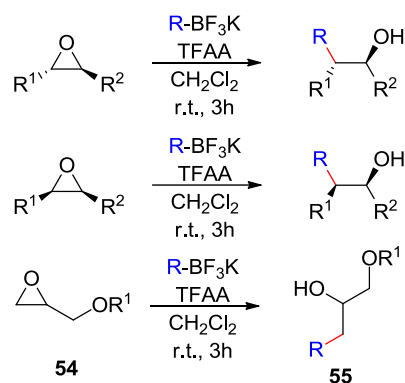
represents, to the best of our knowledge, the first example of carboboration of alkynes using boronic acids. Only alkynes with a nitrogen atom near to the triple bond were converted to the corresponding oxaborole, as expected for a chelation-controlled addition. These oxaboroles may be used as versatile synthetic intermediates for the synthesis of tri- and tetrasubstituted alkenes *via* transition-metal-catalyzed cross-coupling reactions.



Chapter VII: Ring-opening of epoxides

Epoxides are one of the essential functional groups in organic chemistry. The strained ring system of this class of ethers confers a distinctive type of reactivity which makes them highly versatile as synthetic intermediates. Regioselective and stereodefined ring-opening reactions performed using nucleophiles are some of the most characteristic transformations, useful in the synthesis of a wide variety of alcohols. With regard to the use of carbon nucleophiles, reported examples have been limited to the use of stabilized carbanions, strong organometallic reagents, and π -rich aromatics. The finding of reaction conditions which could enable the ring-opening of epoxides with boronic acids under metal-free conditions, an unprecedented reaction, would be a highly attractive addendum to this synthetic arsenal.

We have developed the ring-opening of epoxides with potassium aryl- and alkenyltrifluoroborates in the presence of trifluoroacetic anhydride (TFAA) under metal-free conditions, following a very simple experimental procedure. The reaction is highly regioselective, thus allowing for the synthesis of either *syn* or *anti* 2-arylethanol or homoallylic alcohols starting from *trans* or *cis* epoxides. In the case of alkenyltrifluoroborates, the *E*- or *Z*-stereochemistry of the C=C bond is preserved. In the case of aryltrifluoroborates, the use of either electron-poor or electron-rich compounds is well tolerated.



4. CONCLUSIONS

We have studied new aspects of the chemistry of aryl- and alkenylboronic acids in the regio- and stereocontrolled formation of new C-C bonds.

We have studied conjugate addition reaction of arylboronic acids under Pd(II) catalysis. The substrate-controlled Pd(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to acyclic α,β -unsaturated esters and ketones with γ -oxygen or γ -nitrogen substituent takes place in a highly diastereoselective fashion and their addition to ketoglutaconic esters is highly regioselective.

On the other hand, we have also studied conjugate addition reaction of boronic acids to α,β -unsaturated ketones under metal-free conditions, using tartaric acid and trifluoroacetic anhydride. We have disclosed an unprecedented tandem process initiated by the conjugate addition of a vinylboronic acid under metal-free conditions promoted by trifluoroacetic anhydride that affords polysubstituted tetrahydropyran rings in high d.r. We also have developed the substrate-controlled 1,3-stereoselective conjugate addition of alkenylboronic acids and potassium alkenyltrifluoroborates in the presence of trifluoroacetic anhydride. The reaction is highly stereoselective and constitutes a versatile method for the stereodivergent synthesis of optically pure tetrahydropyrans.

Finally, we have explored other reactions of boronic acid under metal free-conditions. The addition of arylvinylboronic acids to β -unsubstituted alkenyl- and alkynylheterocycles promoted by tartaric acid has been efficiently carried out. Alkynes reacted with boronic acids leading regioselectively *E*- alkenes. Heterocycles containing propargylic alcohol moieties also reacted with various boronic acids leading to 5*H*-[1,2]oxaboroles. This reaction constitutes the first carboboration of alkynes using boronic acids. We have developed the ring-opening of epoxides with potassium aryl- and alkenyltrifluoroborates catalyzed by trifluoroacetic anhydride to afford 2-arylethanols or homoallylic alcohols. These reactions are completely regioselective, giving rise to the formation of a single diastereomer with retention of the configuration at the reacting centre of the epoxide.

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
acac	Acetilacetato
AIBN	2,2'-Azaisobutironitrilo
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
APP	Proteína precursora del amiloide
A β	Péptido amiloide
binap	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
binol	1,1'-Binaftol
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BrettPhos	2-(Diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
Bz	Benzoilo
2,2'-bpy	2,2'-Bipiridina
Cat.	Catalizador
ccf	Cromatografía en capa fina
chiraphos	Bis(difenilfosfino)butano
cod	1,5-ciclooctadieno
COSY	Correlation spectroscopy
Cp	Ciclopentadienil
Cy	Ciclohexilo
DAST	Trifluoruro dietilaminoazufre
dba	Dibencilidenacetona
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppben	1,2-Bis(difenilfosfino)benceno
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dpp(ethy)	Difenilfosfinoetileno
EA	Enfermedad de Alzheimer
e.d.	Exceso diastereomérico
e.e.	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalente químico
ESI	Ionización por electrospray
FDG	Fluorodesoxiglucosa
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
IR	Espectroscopía de infrarrojo
Mes	Mesitilo
MS	Espectrometría de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-iodosuccinimida

NMDA	N-metil-D-aspartato
NOE	Efecto nuclear Overhauser
PCC	Clorocromato de piridinio
PET	Tomografía de emisión de positrones
P.f.	Punto de fusión
Pin	Pinacol
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
r.d.	Razón diastereomérica
r.e.	Razón enantiomérica
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROS	Especies reactivas de oxígeno
Rto.	Rendimiento
Sat.	Saturada
SDS	Dodecilsulfato sódico
SNC	Sistema nervioso central
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TES	Trietilsilano
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
TMS	Trimetilsililo
TPDS	Tetrafenildisilano
UV	Ultravioleta
$[\alpha]_D$	Rotación específica a la longitud de onda de la línea D del sodio
Δ	Calefacción

CAPÍTULO I:
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS
GENERALES

1. LOS ÁCIDOS BORÓNICOS Y SUS DERIVADOS: ASPECTOS GENERALES

En las últimas dos décadas, los ácidos borónicos han pasado de ser compuestos poco empleados en síntesis orgánica a ser reactivos profusamente utilizados.¹ La concesión en 2010 del Premio Nobel de Química al Profesor Akira Suzuki y al Profesor Richard F. Heck por sus estudios de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio² empleando ácidos borónicos ha puesto de manifiesto la importancia de estos compuestos en la formación de nuevos enlaces C-C. Además, en los últimos diez años, se han logrado avances importantes en áreas como reconocimiento molecular,³ ciencia de materiales⁴ y catálisis⁵ mediante el empleo de ácidos borónicos. En otro contexto, el agente anticancerígeno Velcade (Figura 1), es el primer fármaco comercializado que contiene un resto de ácido borónico en su estructura. Ello parece confirmar la creciente importancia de estos compuestos también en el campo de la Química Médica.⁶

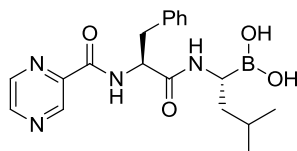


Figura 1. Velcade

Los ácidos borónicos son reactivos especialmente atractivos en síntesis orgánica debido a que tienen una serie de propiedades que hacen que su uso sea muy ventajoso con respecto a otros compuestos organometálicos. Destaca su fácil manipulación: La mayoría de los ácidos borónicos son sólidos cristalinos y pueden ser manejados sin tomar precauciones experimentales especiales. A temperatura ambiente, la mayoría son químicamente estables incluso por períodos de tiempo prolongados, si bien los ácidos alquil- y algunos heteroarilborónicos pueden mostrar estabilidad limitada en condiciones aeróbicas.⁷ En estos casos, suelen experimentar una lenta oxidación al aire produciendo cantidades variables de los correspondientes alcoholes. La metátesis de los enlaces B-C/B-O a los correspondientes productos de desproporción (trialquilborano,

¹ *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G., Ed., Wiley-VCH., **2011**, Vols. 1 y 2.

² Astruc, D. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, 399, 1811-1814.

³ Véase referencia 1 y adicionalmente: (a) Wu, X.; Li, Z.; Chen, X.-X.; Fossey, J. S.; James, T. D.; Jiang, Y.-B. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8032-8048. (b) Bull, S. D.; Davidson, M. G.; van den Elsen, J. M. H.; Fossey, J. S.; Jenkins, A. T. A.; Jiang, Y.-B.; Kubo, Y.; Marken, F.; Sakurai, K.; Zhao, J.; James, T. D. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 312-326.

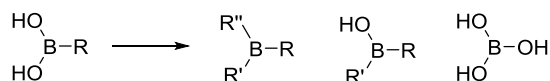
⁴ Liu, J.; Lavigne, J. J. en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G., Ed., Wiley-VCH., **2011**, Vol. 2, Capítulo 14, pp. 621-676.

⁵ Payette, J. N.; Yamamoto, H. en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G., Ed., Wiley-VCH., **2011**, Vol. 2, Capítulo 12, pp. 551-590. (b) Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 756-768.

⁶ (a) Kahlert, J.; Austin, C. J. D.; Kassiou, M.; Rendina, L. M. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 1118-1123. (b) Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V. M.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 4156-4220. (c) Trippier, P. C.; McGuigan, C. *MedChemComm* **2010**, 1, 183-198.

⁷ Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961-6963.

ácido borínico o ácido bórico) son termodinámicamente desfavorables (Esquema 1),⁸ por lo que no tienden a desproporcionar incluso a temperaturas elevadas. El reemplazamiento del grupo carbonado por otros sustituyentes es un proceso lento. De igual manera, las mismas consideraciones termodinámicas provocan que la sustitución de los grupos hidroxilo de los ácidos borónicos por otros ligandos sea bastante desfavorable.



Esquema 1. Desproporción de los ácidos borónicos

Debido a su estabilidad térmica, no es necesario mantener temperaturas de reacción tan bajas como las empleadas en las reacciones con otros reactivos organometálicos lábiles. También, la mayoría de estos compuestos son bastante resistentes a la protonólisis del enlace C-B en disoluciones acuosas en un amplio intervalo de pH. Debido a su estabilidad no solo no es necesario trabajar en disolventes anhidros, sino que muchas reacciones se pueden llevar a cabo empleando el agua como disolvente o codisolvente, lo cual constituye una importante ventaja desde el punto de vista medioambiental y también económico.

Estructuralmente, los ácidos borónicos poseen un átomo de boro trivalente unido a un sustituyente carbonado y dos grupos hidroxilo (Figura 2). Con seis electrones de valencia, el boro tiene una hibridación sp^2 presentando, por lo tanto, un orbital p vacante ortogonal a los tres sustituyentes del boro, lo que le confiere una geometría trigonal plana. Por tanto, en los ácidos borónicos, el átomo de boro puede actuar como ácido de Lewis. Ello, junto con la capacidad de los grupos hidroxilo para formar enlaces de hidrógeno, hace que estos compuestos tengan cierto carácter polar, aunque dicha polaridad se ve mitigada por el sustituyente carbonado, que suele ser hidrofóbico.



Figura 2. Estructura general de los ácidos borónicos

La reactividad y propiedades de los ácidos borónicos dependen en buena parte de la naturaleza del sustituyente carbonado, es decir, del grupo R. En función de éste, los ácidos borónicos se clasifican en ácidos alquil-, alquenil-, alquinil- y arilborónicos.

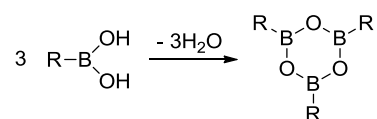
Destaca en estos compuestos su compatibilidad con una amplia variedad de grupos funcionales que normalmente son fácilmente atacados por otros reactivos organometálicos.⁹ En particular, permite la presencia de grupos OH y NH libres.¹⁰

⁸ Matteson, D. S. en *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*. Springer, **1995**, Capítulo 1, pp. 1-20.

⁹ Véase, por ejemplo: (a) Maes, B. U.; Lemiere, G. L. F.; Dommissse, R.; Augustyns, K.; Haemers, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1777-1781. (b) Willis, D. M.; Strongin, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6271-6274. (c) Manickam, G.; Schluter, A. D. *Synthesis* **2000**, 442-446. (d) Ren, D.; McClelland, R. A. *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 78-84. (e) Goodby, J. W.; Hird, M.; Lewis, R. A.; Toyne, K. J. *Chem.*

Además de su importancia a la hora de evitar etapas de protección y desprotección, la presencia de dichos grupos permite disponer de un medio para el control de la estereoquímica cuando se trata de reacciones de adición, ya sea mediante quelación (adición *sin*) o mediante impedimento estérico a la aproximación del nucleófilo (adición *anti*).¹¹

Por otra parte, los ácidos borónicos pierden agua fácilmente formando boroxinas (Esquema 2). Los ácidos borónicos comerciales a menudo contienen cantidades variables de estos anhídridos. Sin embargo, ello no suele afectar a su reactividad ya que, en muchos casos, estos compuestos se hidrolizan en el medio de reacción a los correspondientes ácidos borónicos.



Esquema 2. Formación de boroxinas

La mayoría de los ácidos borónicos no presentan toxicidad particular en comparación con otros compuestos orgánicos.¹² Además de su baja toxicidad, los ácidos borónicos no requieren cuidados medioambientales especiales una vez utilizados. Ello es debido a que, en presencia de aire y en medio acuoso, se oxidan lentamente a ácido bórico, un compuesto relativamente inocuo, que solo es tóxico en altas concentraciones.¹³ Por tanto, los ácidos borónicos pueden clasificarse como “*green (environment-friendly) compounds*”. El sencillo tratamiento y baja toxicidad de los subproductos de reacción, hace que estos procesos cobren importancia también desde el punto de vista industrial.

El creciente interés de los ácidos borónicos en síntesis orgánica ha motivado el desarrollo de una importante variedad de métodos para su preparación, con alta eficacia y en condiciones suaves.¹ Como consecuencia de esta creciente popularidad y gracias a los avances en sus métodos de síntesis, muchos de ellos se encuentran disponibles comercialmente, y otros muchos se pueden preparar empleando métodos sencillos.

Los organotrifluoroboratos, con estructura general $[\text{R-BF}_3]^- \text{M}^+$, son derivados tetracoordinados de los ácidos borónicos que se emplean como alternativa al uso de las especies de boro tricoordinadas.¹⁴ Al tratarse de especies tetracoordinadas, no

Commun. **1996**, 2719-2720. (f) Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3857-3860.

¹⁰ Véase, por ejemplo: De la Herrán, G.; Segura, A.; Csáky, A. G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 961-964.

¹¹ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370 y referencias citadas.

¹² Benderdour, M.; Bui-Van, T.; Dicko, A.; Belleville, F. J. *Trace Elem. Med. Biol.* **1998**, 12, 2-7.

¹³ (a) Linden, C. H.; Hall, A. H.; Kulig, K. W. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **1986**, 24, 269-279. (b) Weir, R. J. Jr.; Fisher, R. S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1972**, 23, 351-364.

¹⁴ Revisiones acerca de la síntesis y reactividad de organotrifluoroboratos: (a) Molander, A. G.; Jean-Gérard, L. en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G., Ed., Wiley-VCH, **2011**, Vol. 2, Capítulo 11, pp. 507-550. (b) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9240-9261. (c) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288-325. (d) Molander, G. A.; Ellis, N. M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275-286. (e) Stefani, H.

reaccionan con algunos de los reactivos (oxidantes, bases, nucleófilos) que sí lo hacen con las correspondientes especies tricoordinadas. Esta característica no sólo las hace más robustas y estables en el tiempo, sino que también les confiere una mayor estabilidad en los medios reactivos, lo que permite que otros grupos funcionales de la estructura del organotrifluoroborato puedan ser modificados sin alterar el enlace C-B que puede, por tanto, ser utilizado en transformaciones posteriores. Por ello, se considera que los organotrifluoroboratos son formas protegidas de las especies tricoordinadas de boro, siendo además reactivos más nucleófilos que dichas especies.

Entre las diferentes especies de boro tetracoordinadas, los organotrifluoroboratos potásicos han sido los más empleados. Estos compuestos poseen propiedades físicas muy ventajosas: suelen ser sólidos cristalinos, por lo que pueden ser aislados fácilmente mediante cristalización, precipitación o extracción sólido-líquido, pueden ser manipulados sin tener que trabajar en atmósfera inerte, y los subproductos generados en las reacciones son compuestos inorgánicos relativamente inocuos (KBF_4). En general, los trifluoroboratos potásicos se pueden preparar fácilmente mediante una amplia variedad de procesos *one-pot* a partir de materiales de partida económicos, como los mismos ácidos borónicos.

2. LA REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA DE NUCLEÓFILOS CARBONADOS

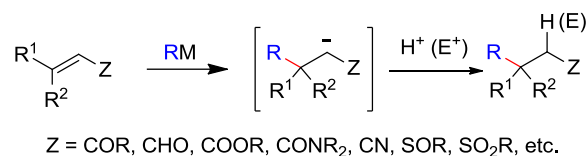
La formación de enlaces C-C es esencial en la construcción de moléculas orgánicas. Los enlaces C-C son la base de la química orgánica, y la capacidad para sintetizar nuevas moléculas está directamente unida al descubrimiento de nuevos métodos que logren dicho objetivo. Por este motivo, el desarrollo de nuevos procedimientos sintéticos que posibiliten la formación selectiva de este tipo de uniones en condiciones suaves es un área que está en continuo desarrollo.

Entre estos métodos, las reacciones de adición conjugada de nucleófilos carbonados a alquenos electrodeficientes, también denominada adición de Michael (particularmente en el caso de adiciones de carbaniones π -estabilizados) o adición 1,4 (en el caso de adiciones a compuestos carbonílicos α,β -insaturados) ha llegado a ser uno de los más importantes,¹⁵ destacando en los últimos años el uso de reactivos organometálicos como nucleófilos. La reacción se caracteriza por la transformación de un carbono sp^2 en un carbono sp^3 mediante la adición nucleófila del fragmento orgánico R de un reactivo

A.; Calla, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3623-3658. (f) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, 38, 49-56. (g) Darses, S.; J.-P. Genet. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.

¹⁵ Para revisiones, véase: (a) Mase, N. en *Water in Organic Synthesis. Science of Synthesis*. Kobayashi, S., Ed., Thieme, **2012**, Capítulo 3, pp. 155-210. (b) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295-7306. (c) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. en *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, **2009**, Capítulo 12, pp. 389-429. (d) Thaler, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 645-648. (e) Jerphagnon, T.; Pizzuti, G. M.; Minnaard, A. J.; Feringa, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1039-1075. (a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*. Tetrahedron Organic Chemistry Series, No. 9. Pergamon, **1992**. (b) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771-806. (c) Schnalz, H.-G. "Asymmetric Nucleophilic Addition to Electron Deficient Alkenes" Trost, B. M., Fleming, I., Ed., Pergamon, **1991**, Vol. 4, Capítulo 1.5.

organometálico, RM, al carbono β de un alqueno electrodeficiente. Se obtiene así un carbanión estabilizado por el grupo funcional Z, aceptor electrónico. La protonación o captura de este intermedio con un electrófilo (procesos tandem)¹⁶ conduce finalmente al producto de β -sustitución (Esquema 3).



Esquema 3. Adición conjugada de reactivos organometálicos

Además del empleo de enolatos, las reacciones de adición conjugada también ofrecen la ventaja de permitir la introducción directa de nucleófilos carbonados R no estabilizados en una estructura orgánica de forma quimio- y regioselectiva. La regioselectividad del proceso de adición depende tanto de la estructura del alqueno electrodeficiente como de la naturaleza del nucleófilo. Así, con respecto al alqueno electrodeficiente, se ha observado una marcada influencia de los efectos estéricos, de manera que la sustitución en posición β dificulta la adición conjugada, mientras que, el impedimento estérico en torno al grupo carbonilo, en el caso particular de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (por ejemplo, arilcetonas), dificulta la adición 1,2. Adicionalmente, el aumento de la deficiencia electrónica en el carbono carbonílico facilita las reacciones de adición 1,2 (por ejemplo cetonas vs. ésteres). Con respecto al nucleófilo, el carácter polarizable (nucleófilos blandos) facilita la adición conjugada, mientras que una elevada densidad de carga (nucleófilos duros) facilita la adición 1,2. Por otra parte, en aquellos casos en que el nucleófilo, a su vez, sea un buen grupo saliente (nucleófilos con carga estabilizada, como por ejemplo, CN⁻), la adición directa a grupos carbonilo puede resultar reversible. Como consecuencia del proceso de equilibración, predominará en la mezcla de reacción el enolato producto de la adición conjugada, termodinámicamente más estable.

Como alquenos electrodeficientes, los sustratos utilizados con mayor frecuencia en este tipo de reacción han sido cetonas, aldehídos, ésteres, amidas, nitrilos, sulfóxidos, sulfonas, fosfonatos y nitrocompuestos α,β -insaturados.¹⁷ También, aunque menos estudiados, los heterociclos aromáticos electrodeficientes se han empleado como grupos activantes de alquenos en reacciones de adición conjugada de nucleófilos carbonados. La reactividad del enlace C=C frente a la adición nucleófila aumenta con el carácter electroceptor de dichos grupos funcionales, y la presencia simultánea de varios grupos activantes contribuye de manera notable a la activación del sistema.

¹⁶ Para revisiones, véase: (a) Kataoka, T.; Watanabe, S.-I. *Heterocycles* **2011**, 83, 447-489. (b) Nugent, W. A.; Hobbs, F. W. Jr. *Org. Synth.* **1988**, 66, 52-59. (c) Boeckman, R. K. Jr.; Blum, D. M.; Ganem, B. *Org. Synth.* **1978**, 58, 152-157.

¹⁷ Revisiones seleccionadas: (a) Sengee, M.; Sydnes, L. K. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 587-596. (b) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7724-7732. (c) Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 1857-1866. (d) Hulce, M. *Studies in Natural Products Chemistry* **1992**, 10, 147-99. (e) Fuchs, P. L.; Braish, T. F. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 903-918.

En lo referente a la adición conjugada de reactivos organometálicos como nucleófilos, destaca sobre todo el empleo de compuestos organolíticos,¹⁸ reactivos de Grignard¹⁹ y, en especial, los cupratos.²⁰ El uso de estos reactivos implica que, en general, estas reacciones deben llevarse a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera inerte y, en muchos casos, a baja temperatura. Más recientemente, se han comenzado a explorar otros reactivos organometálicos como por ejemplo organoaluminicos,²¹ organoestannanos,²² organosilanos,²³ organozíncicos²⁴ organozirconios²⁵ y organobismutos.²⁶

Con objeto de favorecer la adición conjugada de compuestos organometálicos, y poder controlar de manera eficaz las principales cuestiones de selectividad de este tipo de procesos (regioselectividad -adición 1,2 vs. adición 1,4- y estereoselectividad -

¹⁸ Para una revisión, véase: (a) Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596-2616. Ejemplos recientes seleccionados: (a) Dhakal, R. C.; Dieter, R. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12426-12439. (b) Hethcox, J. C.; Shanahan, C. S.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2074-2076. (c) Alonso, B.; Ocejó, M.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Reyes, E.; Uribe, U. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 614-627.

¹⁹ Revisiones seleccionadas: (a) Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824-2852. (b) López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179-188. Ejemplos recientes seleccionados: (a) Schoonen, A. K.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; Fananas-Mastral, M.; Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 36-41. (b) Dhakal, R. C.; Dieter, R. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12426-12439. (c) Katayama, H.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 471-472. (d) Guo, F.; Dhakal, R. C.; Dieter, R. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8451-8464. (e) Vila, C.; Hornillos, V.; Fañanas-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5933-5935. (f) Mao, B.; Fañanas-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 286-289. (g) Csizmadiova, J.; Meciarova, M.; Almassy, A.; Horvath, B.; Sebesta, R. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *737*, 47-52. (h) Ma, Z.; Xie, F.; Yu, H.; Zhang, Y.; Wu, X.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5292-5294. (i) Tissot, M.; Pérez Hernández, A.; Mueller, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1524-1527.

²⁰ Para una revisión reciente, véase: Siengalewicz, P.; Mulzer, J.; Rinner, U. *Comprehensive Chirality* **2012**, *2*, 441-471. Ejemplos recientes seleccionados: (a) Yu, X.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1265-1268. (b) Bomparola, R.; Davies, R. P.; Hornauer, S.; White, A. J. P. *Dalton T.* **2009**, 1104-1106. (c) Iqbal, M.; Duffy, P.; Evans, P.; Cloughley, G.; Allan, B.; Lledo, A.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4649-4661.

²¹ Véase, por ejemplo: (a) Willcox, D.; Woodward, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1655-1657. (b) Tovar-Gudino, E.; Morales-Nava, R.; Fernández-Zertuche, M. *Can. J. Chemistry* **2014**, *92*, 45-48. (c) Mueller, D.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15226-15239. (d) Germain, N.; Schlaefli, D.; Chellat, M.; Rosset, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2009**, *16*, 2006-2009.

²² Véase, por ejemplo: (a) Kagoshima, H.; Yahagi, T. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 869-870. (b) Morigaki, A.; Tanaka, T.; Miyabe, T.; Ishihara, T.; Konno, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 586-595. (c) Dziedzic, M.; Malecka, M.; Furman, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1725-1727.

²³ Véase, por ejemplo: (a) Deschamp, J.; Hermant, T.; Riant, O. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3457-3467. (b) Lee, K.-S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2898-2900. (c) Reynolds, T. E.; Binkley, M. S.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2449-2452. (d) Xu, L.-W.; Yang, M.-S.; Qiu, H.-Y.; Lai, G.-O.; Jiang, J.-X. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1011-1019.

²⁴ Véase, por ejemplo: (a) Endo, K.; Takayama, R.; Shibata, T. *Synlett* **2013**, 1155-1159. (b) Ye, F.; Zheng, Z.-J.; Deng, W.-H.; Zheng, L.-S.; Deng, Y.; Xia, C.-G.; Xu, L.-W. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2242-2253. (c) Endo, K.; Yakeishi, S.; Hamada, D.; Shibata, T. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 547-549. (d) Xing, A.-P.; Bai, C.-B.; Wang, L.-L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 455-459. (e) Endo, K.; Hamada, D.; Yakeishi, S.; Ogawa, M.; Shibata, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2342-2345. (f) Zhao, Q.-L.; Wang, L.-L. *Tetrahedron Asym.* **2011**, *22*, 1885-1890. (g) Endo, K.; Ogawa, M.; Shibata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2410-2413.

²⁵ Véase, por ejemplo: (a) Westmeier, J.; Pfaff, C.; Siewert, J.; v. Z., Paultho *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2651-2658. (b) Kakuuchi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1293-1299. (c) Oi, S.; Sato, T.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5051-5055.

²⁶ Véase, por ejemplo: (a) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1822-1823.

control estereoquímico del nuevo enlace C-C-) es común el empleo de catalizadores metálicos, entre los que destacan los compuestos de coordinación de metales de transición en cantidades subestequiométricas. En los últimos años aparecen descritos en la bibliografía un número muy amplio de ejemplos en los que las adiciones conjugadas de compuestos organometálicos a alquenos activados se catalizan con distintos metales de transición. Entre ellos destaca, sobre todo, el empleo del Cu.²⁷ También se han utilizado compuestos de Ni,²⁸ Pd,²⁹ Rh³⁰ y Co,³¹ entre otros.

Desde el punto de vista estereoquímico, la adición conjugada de compuestos organometálicos puede transcurrir de manera enantioselectiva mediante el empleo de ligandos quirales para el metal. Para ello, se han desarrollado un buen número de moléculas orgánicas quirales de distinta naturaleza que actúan como ligandos del metal.³² Como se puede apreciar por el elevado número de referencias encontradas en la bibliografía referentes a esta cuestión, las estereoquímicas relativa y/o absoluta generadas pueden ser a menudo controladas de forma muy eficiente. Por ello, este tipo de reacciones de adición conjugada han adquirido un papel muy importante en la síntesis de compuestos quirales. La síntesis puede ser también diastereoselectiva si se emplean sustratos o compuestos organometálicos portadores de información quiral.³³

La presencia de grupos funcionales polares (OH, NH) capaces de formar quelatos estables con el compuesto organometálico que actúa como nucleófilo es un caso de especial relevancia para el control de la regioquímica. Dicha quelación permite llevar a cabo reacciones de adición conjugada con sustratos poco reactivos. El éxito de este tipo de procesos está basado en transformar una reacción inicialmente intermolecular

²⁷ Para revisiones recientes, véase: (a) Galestokova, Z.; Sebesta, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6688-6695. (b) Alexakis, A.; Backvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.

²⁸ Para una revisión, véase: Condon, S.; Nedelec, J.-Y. *Synthesis* **2004**, 3070-3078.

²⁹ Para una revisión, véase: Gutnov, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4547-4554.

³⁰ Para revisiones recientes véase: (a) Mueller, D.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12037-12049. (b) Edwards, H. J.; Hargrave, J. D.; Penrose, S. D.; Frost, C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093-2105.

³¹ Para una revisión reciente, véase: Qian, Q.; Zang, Z.; Chen, Y.; Tong, W.; Gong, H. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 802-813.

³² Véase, por ejemplo: Van Zijl, A. W.; Szymanski, W.; López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6994-7002.

³³ Para revisiones seleccionadas, véase: (a) Howell, G. P. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1258-1272. (b) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295-7306. (c) Lipshutz, B. H. en *Organometallics in Organic Synthesis. A Manual*. Schlosser, M., Ed., John Wiley & Sons, **2002**. Capítulo 6, pp. 665-815. (d) Krause, N.; Hofmann Roder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196. (e) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061. (f) Kanai, M.; Shibasaki, M. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Ojima, I., Ed., Wiley, **2000**. pp. 569-592. (g) Tamioka, K.; Nagaoka, Y. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., Springer, **1999**, Vol. 3, capítulo 31.1. (h) Leonard, J.; Díez-Barra, E.; Merino, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051-2061. (i) Urabe, H.; Sato, F. en *Handbook of Grignard Reactions*. Silverman, G. S.; Rakinta, P. E., Eds., Marcel Dekker, **1996**, Capítulo 29, pp. 577-632. (j) Perlmutter, P. en *Advanced Asymmetric Synthesis*. Stephenson, G. R., Eds., Springer, **1996**, pp. 222-230. (k) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806. (l) Schmalz, H.-G. en *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M., Fleming, I., Eds., Pergamon, **1991**, Vol. 4, Chapter 1.5. (m) Hiram, M.; Ito, S. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1229-1247. (n) Tomioka, K.; Koga, K. en *Asymmetric Synthesis*. Morrison, J. D., Ed., Academic Press, **1983**, Vol. 2, pp. 201-264.

(adición conjugada del nucleófilo) en intramolecular (adición conjugada del fragmento quelatado), con la consiguiente ventaja desde el punto de vista entrópico.

Adicionalmente a la catálisis metálica, las reacciones de adición conjugada se pueden controlar en ausencia de metal mediante el empleo de moléculas orgánicas. La rápida proliferación de la bibliografía relacionada con organocatálisis en la reacción de adición conjugada desde el año 2000, ha sido discutida ampliamente en diferentes revisiones.³⁴

2.1. LA REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS BORÓNICOS

Entre las diferentes aproximaciones estudiadas para la adición de nucleófilos carbonados a alquenos electrodeficientes, el uso de ácidos borónicos y sus derivados, empleando generalmente catálisis metálica, ha llegado a ser un método general para la introducción de fragmentos arílicos y alquenílicos en sistemas α,β -insaturados.

Una de las limitaciones de los ácidos borónicos y sus derivados es su baja nucleofilia, lo que dificulta su participación directa en la formación de enlaces C-C con electrófilos carbonados. Un método empleando iones bencidrilio ha sido aplicado recientemente por Mayr y Knochel para evaluar la nucleofilia de los ácidos borónicos y sus derivados en las reacciones de formación de enlaces C-C en ausencia de metal de transición.³⁵ Esta metodología consiste en describir las velocidades (k) de las reacciones de formación de enlaces C-C, mediante la ecuación $\log k = s(N+E)$, siendo s un parámetro específico del nucleófilo, N un parámetro de nucleofilia y E un parámetro de electrofilia. La aplicación de la ecuación de Mayr sitúa la nucleofilia de los ácidos borónicos entre los organolíticos y los organosilanos. Asimismo, se han observado variaciones en la nucleofilia entre los diferentes derivados de los ácidos borónicos. Por ejemplo, el organotrifluoroborato potásico derivado del ácido 5-metil-2-furilborónico es más nucleófilo que el éster de pinacol derivado del mismo, y éste a su vez es más nucleófilo que el éster derivado del ácido N-metiliminodiacético. Estos resultados han sido corroborados experimentalmente por adición de trifluoroboratos a diferentes aceptores Michael y un cation acridinio.

Debido a que la adición conjugada directa de ácidos borónicos no es posible ya que no son suficientemente nucleófilos, estas transformaciones requieren de algún tipo de activación. Con este fin, la estrategia más empleada ha sido la transmetalación con metales de transición (especialmente Rh y Pd). Aunque mucho menos desarrollada, este tipo de reacción también puede ser activada por moléculas orgánicas en ausencia de metal, tanto en su variante estequiométrica como catalítica. La generación de radicales a

³⁴ (a) Meninno S.; Lattanzi A. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3821-3832. (b) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 6117-6134. (c) Roca-López, D.; Sadaba, D.; Delso, I.; Herrera, R. P.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, 21, 2561-2601. (d) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304-308. (e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4638-4660. (f) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron Asymm.* **2007**, 18, 299-365. (g) Sulzer-Mosse, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 30, 3123-3135. (h) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716. (i) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 933-972. (j) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175.

³⁵ Berionni, G.; Maji, B.; Knochel, P.; Mayr, H. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 878-882.

partir de los ácidos borónicos y de sus derivados también ha sido usada para tal fin en algunos casos.³⁶

A. LAS REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS BORÓNICOS CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

Resulta posible transferir el resto carbonado de los ácidos borónicos a diferentes metales de transición mediante reacciones de transmetalación en condiciones catalíticas. Las nuevas especies organometálicas generadas en este proceso pueden resultar útiles en reacciones con distintos tipos de electrófilos y, en particular, en las reacciones de adición conjugada.

Desde que a finales de los años 90 aparecieran las primeras publicaciones sobre esta cuestión,³⁷ la adición conjugada de ácidos borónicos a alquenos activados catalizada por metales de transición se ha convertido en uno de los procesos de formación de nuevos enlaces C-C más estudiado. Entre otras, presenta la ventaja de tolerar la presencia de otros grupos funcionales en la molécula permitiendo, además, controlar la estereoquímica global de la reacción. Esta metodología ha sido aplicada en diferentes procesos a gran escala³⁸ habiéndose explorado paralelamente el diseño de nuevos ligandos para los catalizadores metálicos empleados. De todos los metales de transición que se han usado para estos fines destaca el uso de complejos de Rh y de Pd, aunque también se han descrito algunos ejemplos de reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por otros metales, como por ejemplo Cu³⁹ o Ir.⁴⁰

a) Catálisis con Rh

Los complejos de Rh(I) han sido los catalizadores más populares para este tipo de reacción desde su introducción en 1997.³⁷ En una primera publicación, Miyaoura describió la adición conjugada de un elevado número de ácidos aril- y alquénilborónicos a diferentes cetonas α,β -insaturadas catalizada por el sistema [Rh(acac)(CO)₂]/dppb. Las principales características que centraron la atención en esta reacción fueron: i) no se observaba la adición del ácido borónico al grupo carbonilo (adición 1,2); ii) la reacción era compatible con un elevado número de grupos funcionales en contraste con la

³⁶ Véase, por ejemplo: (a) Lüthy, M.; Darmency, V.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 547-552. (b) Ueda, M.; Miyabe, H.; Kimura, T.; Kondoh, E.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4632-4635. (c) Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 223-233. (d) Schaffner, A. P.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2291-2298. Para una revisión reciente acerca de reacciones radicalicas de ácidos borónicos, véase: Yan, G.; Yang, M.; Wu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7999-8008.

³⁷ Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaoura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229-4231.

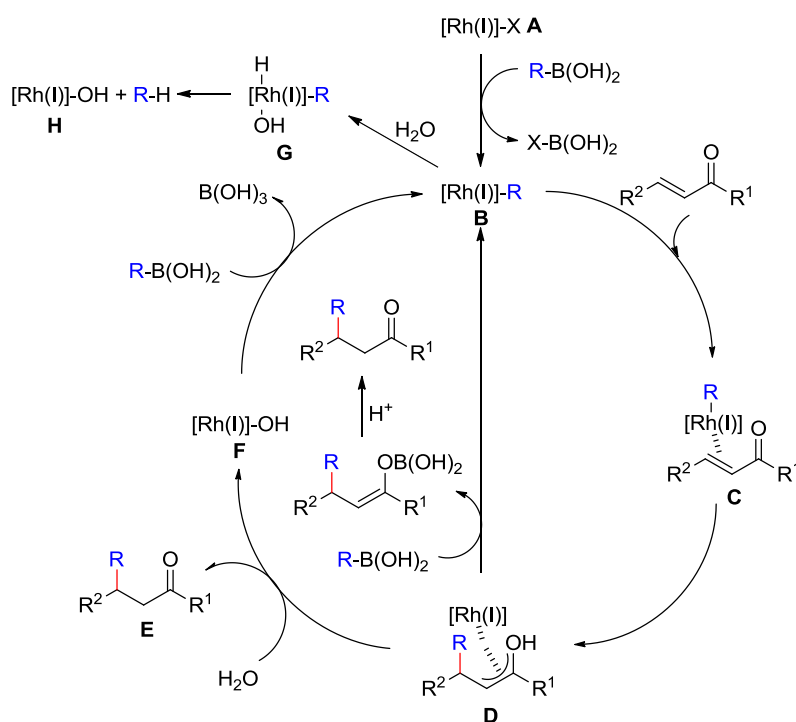
³⁸ Howell, G. P. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1258-1272.

³⁹ (a) Takatsu, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5548-5552. (b) Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910-8911. (c) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaoura N. *Chem. Lett.* **2000**, *9*, 982-983.

⁴⁰ Véase, por ejemplo: (a) Kim, S. B.; Cai, C.; Faust, M. D.; Trenkle, W. C.; Sweigart, D. A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 52-56. (b) Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5164-5166.

adición de organolíticos y reactivos de Grignard, y iii) las suaves condiciones de reacción y la tolerancia de la misma a la presencia de agua en el medio. En 1998, Hayashi y Miyaura describieron el primer ejemplo de adición conjugada enantioselectiva catalizada por Rh.⁴¹ Por primera vez, un número elevado de fragmentos arilo y alquenilo pudieron ser adicionados con buenos rendimientos y muy buena enantioselectividad (superior al 95%) a cetonas α,β -insaturadas usando (*S*)-binap como ligando quiral.

En 2002, Hayashi y colaboradores propusieron un mecanismo detallado para la reacción de adición conjugada enantioselectiva catalizada por Rh (Esquema 4).⁴²



Esquema 4. Ciclo catalítico de las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por complejos de Rh(I)

El ciclo catalítico comienza cuando el complejo inicial de Rh(I) (A) transmetalala con el ácido borónico RB(OH)₂ para generar una especie R-[Rh(I)] (B). Dicha transmetalación se encuentra favorecida termodinámicamente y resulta más rápida en presencia de una base.⁴³ La especie generada se coordina con el doble enlace C=C del alqueno electrodeficiente, generando la especie C. Este proceso se ve favorecido por la presencia de grupos atractores de electrones en la olefina que hacen el alqueno más electrófilo, ya que las especies de Rh(I) son ricas en electrones. Por otra parte, se ve

⁴¹ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580.

⁴² Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052–5058.

⁴³ (a) Corey, E. J.; Lalic, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4894–4896. (b) Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6000–6004. (c) Grushin, V. V.; Kuznetsov, V. F.; Bensimon, C.; Alper, H. *Organometallics* **1995**, *14*, 3927–3932. (d) Uson, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, *23*, 129–130.

desfavorecido en aquellos casos donde el alqueno presente alto impedimento estérico. A continuación, se produce la inserción regioselectiva del alqueno en el enlace Rh-C. Esta reacción genera el nuevo enlace C-C y el complejo oxa- π -alil-rodio (**D**). Este enolato de rodio es inestable en condiciones prácticas por lo que se hidroliza rápidamente liberando el producto de adición conjugada (**E**) y regenerando de nuevo una especie de Rh(I) catalíticamente activa (**F**). En los casos en los que la reacción se lleva a cabo en medio anhidro la protonólisis no es posible, y el producto de adición conjugada se obtiene por transmetalación del sistema oxa- π -alil-rodio con el ácido borónico.

La especie generada en la transmetalación (**B**), puede tener un segundo modo de evolución, no productivo, que consiste en la protonólisis del enlace C-Rh de la especie [Rh(I)]-R. Esta puede transcurrir *vía* coordinación del agua al rodio y protonación del enlace C-Rh; o bien mediante adición oxidativa de H₂O, con formación de un compuesto de Rh(III), el cual, mediante una posterior eliminación reductiva, conduce a la formación del compuesto R-H. Adicionalmente, el agua puede provocar la protodesborilación del ácido borónico, aunque esta reacción puede minimizarse por la elección de ligandos para el metal y condiciones de reacción adecuados. Como ambos procesos actúan en detrimento de la adición conjugada, en numerosas ocasiones, este tipo de reacciones requiere el empleo de un exceso de ácido borónico (1.5 - 3.0 equiv) con respecto del alqueno electrodeficiente. En particular, los ácidos arilborónicos con sustituyentes electroaceptores o con impedimento estérico en posición *orto* resultan más vulnerables al medio acuoso.

Existe una amplia variedad de compuestos de Rh(I) susceptibles de participar como precatalizadores en dicho ciclo catalítico, entre los cuales destacan especies neutras como [Rh(cod)Cl]₂, [Rh(acac)(C₂H₄)₂], [Rh(OH)(cod)]₂ o [Rh(acac)(CO)₂] y especies catiónicas como [Rh(cod)₂]BF₄ o [Rh(cod)(CH₃CN)₂]BF₄.

A partir de estas primeras investigaciones, se ha llevado a cabo una intensa exploración de los diferentes aspectos de las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos a alquenos electrodeficientes catalizada por Rh. Como alquenos electrodeficientes se han considerado fundamentalmente cetonas, aldehídos, ésteres, amidas, fosfonatos, sulfonas y nitroderivados α,β -insaturados. También se han hecho esfuerzos muy importantes en sintetizar catalizadores más efectivos, partiendo de la base de diferentes especies de Rh empleadas como precatalizadores y utilizando una amplia variedad de ligandos, tanto mono- como bidentados, con especial atención en el uso de fosfinas. Por otra parte, y aunque los ácidos borónicos son los compuestos de boro más estudiados con estos fines, también sus derivados (boroxinas, ésteres borónicos y organotrifluoroboratos potásicos, entre otros) han demostrado ser efectivos en este tipo de transformaciones. Todas estas aportaciones, han sido recogidas regularmente en diferentes revisiones que abarcan todos estos aspectos de las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por Rh.⁴⁴ La importancia de estos

⁴⁴ (a) Müller, D.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12037–12049. (b) Berthon-Gelloz, G.; Hayashi, T. en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G., Ed., Wiley-VCH., **2011**, Capítulo 5, pp. 263-313. (c) Edwards, H. J.; Hargrave, J. D.; Penrose, S. D.; Frost, C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2093–2105. (d) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295–7306 (e) Yamamoto, Y.; Nishikata, T.; Miyaura, N. *J. Synth. Org.*

procesos en reacciones tandem (que permiten generar moléculas estructuralmente complejas de forma muy eficiente y con economía atómica), también ha sido recogida en las correspondientes revisiones.⁴⁵ Adicionalmente, y además de para la introducción de fragmentos carbonados, este tipo de reacción también ha permitido introducir restos de B y Si en la posición β del sistema conjugado.⁴⁶

En resumen, durante estos últimos años, se han conseguido importantes progresos en el estudio de la reacción de adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por Rh. Se dispone ahora de una notable cantidad de información acerca de estos procesos lo que permitirá abordar problemas de complejidad creciente empleando esta metodología. Se trata, en definitiva, de un método muy flexible y robusto para la introducción de grupos arilo y alqueno con altos rendimientos y excelentes estereo- y regioselectividades. Hay que indicar, sin embargo que, económicamente el uso de Rh plantea problemas sobre todo desde un punto de vista industrial. El precio del Rh se ha incrementado muy notablemente en los últimos años, lo que obliga a la búsqueda de procedimientos alternativos utilizando otros metales de transición más asequibles y que puedan también catalizar eficazmente este tipo de reacciones.

b) Catálisis con Pd

Cacchi *et al* describieron los primeros ejemplos del empleo de Pd como catalizador de una reacción conjugada de un reactivo organometálico a una cetona α,β -insaturada con organoestannanos⁴⁷ y organomercurícos.⁴⁸ Más tarde, en 1995, Uemura utilizó por primera vez la catálisis con Pd en una reacción de adición conjugada de ácidos arilborónicos a cetonas y aldehídos.⁴⁹ La reacción utilizaba como catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10% mol) en presencia de NaOAc (2 eq.) y SbCl_3 en ácido acético. La presencia del SbCl_3 era muy importante para lograr alta selectividad en la formación del producto de adición conjugada minimizando la formación del producto de acoplamiento Heck (Esquema 5).

Chem. Jpn. **2006**, *64*, 112-1121. (f) Yoshida, K.; Hayashi, T. en *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*. Evans, P. A., Eds., Wiley-V.C.H., **2005**, Capítulo 3, pp. 55-78. (g) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465-475. (h) Hayashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13-21. (i) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196. (j) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844. (k) Hayashi, T. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 2595-2605. (l) Hayashi, T. *Synlett*, **2001**, 879-887.

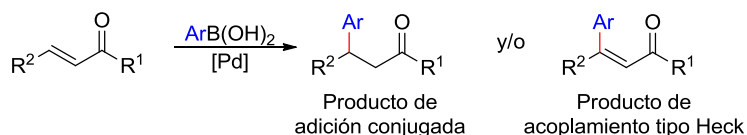
⁴⁵ (a) Toun, S. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2597-2605. (b) Miura, T.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2007**, 217-224. (c) Guo, H.-C.; Ma, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354-366.

⁴⁶ (a) Hall, D. G.; Lee, J. C. H.; Ding, J. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2263-2277. (b) Hartmann, E.; Vyas, D. J.; Oestreich, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7917-7932. (c) Bonet, A.; Sole, C.; Gulyas, H.; Fernández, E. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2531-2548.

⁴⁷ Cacchi, S.; Misiti, D.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2941-2946.

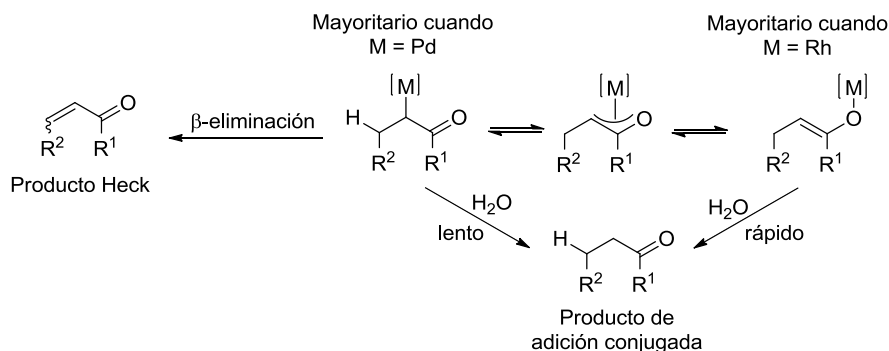
⁴⁸ Cacchi, S.; Latorre, F.; Misiti, D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4591-4594.

⁴⁹ Cho, C.S.; Motofusa, S.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883-888.



Esquema 5. Productos de adición conjugada y reacción de Heck

Aunque estos primeros estudios demostraron el potencial del Pd como catalizador de las reacciones de adición conjugada, el procedimiento fue relegado a un segundo plano ante la superioridad del Rh como catalizador del mismo tipo de procesos. Probablemente, la principal razón por la que no se ha estudiado tan profundamente este tipo de catálisis es la posibilidad de competencia con el acoplamiento de Heck. Los enolatos neutros de Pd (en los que la coordinación preferencial es con el carbono y no con el oxígeno como ocurre en el caso del Rh),⁵⁰ son propensos a sufrir una β -eliminación de hidrógeno que genera acoplamientos tipo Heck (Esquema 6).⁵¹ El mecanismo propuesto para la reacción es similar al de las reacciones catalizadas por Rh. La única diferencia es que en el enolato generado en el ciclo, el Pd se une preferentemente al carbono, existiendo en disolución un equilibrio entre ambas formas (Esquema 7).⁵² A este respecto, el empleo de complejos dicatiónicos de paladio parece especialmente atractivo. Ello es así porque estos complejos son mucho más susceptibles de sufrir una ruptura hidrolítica del enlace Pd-C que los complejos de Pd(0), y una rápida protonólisis es esencial para evitar la competencia con la β -eliminación.⁵³



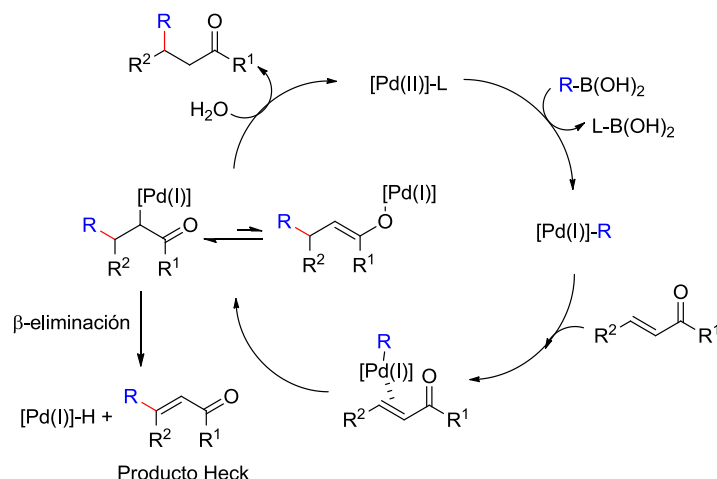
Esquema 6. Diferencia de reactividad entre los enolatos de Pd y Rh

⁵⁰ Sough, G. A.; Bergmann, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 938-949.

⁵¹ Para revisiones recientes sobre la reacción de Heck, véase: (a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6735-6785. (b) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Ghobadi, N. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2192-2224. (c) de Vries, J. G. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *42*, 1-34. (d) Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5221-5223. (e) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085. (f) Su, Y.; Jiao, N. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3362-3388. (g) Molnar, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251-2320. (h) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009. (i) McCartney, D.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122-5150.

⁵² Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816-5817.

⁵³ Albéniz, A. C.; Catalina, N. M.; Espinet, P.; Redón, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 5571-5576.



Esquema 7. Mecanismo de las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por complejos de Pd(II)

Basándose en el conocimiento sobre las especies dicatiónicas de Pd y considerando que los alquenos pueden insertarse rápidamente en una especie de organopaladio catiónica, Miyauro y sus colaboradores desarrollaron un procedimiento para adiciones conjugadas de ácidos arilborónicos y boroxinas a cetonas en presencia de 0.5-5% mol del catalizador dicatiónico de Pd $[\text{Pd}(\text{dppe})(\text{PhCN})_2](\text{SbF}_6)_2$.⁵⁴ En el año 2005, publicaron la primera adición conjugada enantioselectiva catalizada por Pd a cetonas α,β -insaturadas con ariltrifluoroboratos potásicos en presencia de $[\text{Pd}(\text{S,S-chiraphos})(\text{PhCN})_2](\text{SbF}_6)_2$.⁵⁵ Posteriormente desarrollaron en profundidad este procedimiento para poder emplear ácidos borónicos.⁵⁶ En condiciones óptimas, encontraron que la adición de sales de plata AgBF_4 o AgSbF_6 (5-10% mol) mejoraba la capacidad catalítica (sólo es necesario un 0.05% mol de catalizador) y la estabilidad de los catalizadores de Pd(II) en las condiciones de trabajo, sin afectar al rendimiento y las buenas enantioselectividades. El papel de estas sales de plata no ha sido elucidado experimentalmente y los autores lo atribuyen a la generación de especies de Pd(II) sin coordinación con nitrilos, que aceleran la transmetalación B-Pd (como por ejemplo $[\text{Pd}(\text{chiraphos})(\text{disolvente})_2]^{2+}$ permitiendo el intercambio de ligandos entre el compuesto de paladio de partida y las especies de plata AgX), concurrentemente o no, con la oxidación de los complejos inactivos de Pd(0) a las especies dicatiónicas catalíticamente activas. Los complejos de Pd(0) se generan en el medio por doble transmetalación y eliminación reductiva de dos grupos arilo de los ácidos borónicos.⁵⁷ Adicionalmente, estas sales de plata podrían activar la cetona α,β -insaturada por inserción en el enlace C-Pd mediante quelación con el doble enlace o con el grupo carbonilo.⁵⁸

⁵⁴ (a) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyauro, N. *Organometallics* **2004**, 23, 4317–4324. (b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyauro, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2768–2770.

⁵⁵ Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Gridnev, I.D.; Miyauro, N. *Organometallics* **2005**, 24, 5025–5032.

⁵⁶ Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyauro, N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1759–1764.

⁵⁷ Cho, C. S.; Itotani, K.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 443, 253–259.

⁵⁸ Yao, X.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5752–5755.

En el ciclo catalítico propuesto para las especies dicatiónicas de Pd se pueden emplear directamente complejos de tipo $(\text{Pd}^{2+})(\text{X}^-)_2$ como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ o $\text{Pd}(\text{OTf})_2$, que en el medio acuoso de la reacción y en presencia de bisfosfinas se transforman en compuestos de tipo $\text{L}_2(\text{Pd}^{2+})(\text{OH}_2)_2$. Alternativamente, las especies dicatiónicas de Pd se pueden generar *in situ* a partir de precursores de Pd(II) no catiónicos. Así por ejemplo, la reacción de $\text{Pd}(\text{acac})_2$ con $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ en presencia de una bisfosfina en medio acuoso proporciona las especies de tipo $\text{L}_2(\text{Pd}^{2+})(\text{OH}_2)_2$ requeridas para el ciclo catalítico.

Posteriormente, Hu⁵⁹ y Bedford⁶⁰ demostraron que diferentes paladaciclos (Figura 3) también se podían emplear como catalizadores de la adición conjugada de ácidos arilborónicos a chalconas, cetonas cíclicas α,β -insaturadas y nitroestirenos. Las reacciones requieren la presencia de una base como el K_3PO_4 para activar el ácido borónico.

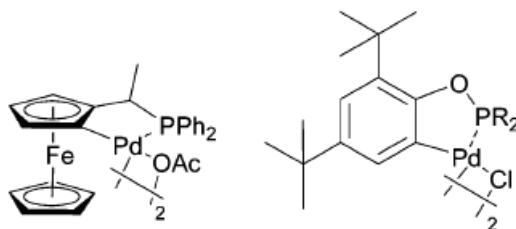


Figura 3. Paladaciclos empleados como catalizadores en las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos

Más recientemente, Ohta y colaboradores han desarrollado la versión quiral de la reacción generando un paladaciclo quiral *in situ* a partir de un ligando ópticamente activo y $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (Figura 4).⁶¹ La reacción que estudiaron fue la adición conjugada de ácidos arilborónicos a ciclohexenona, obteniéndose buenos rendimientos y *e.e.* entre 42-71%.

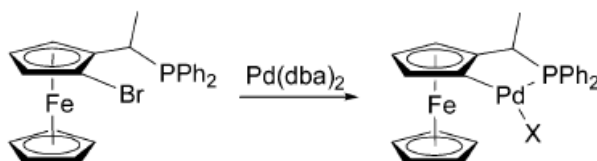


Figura 4. Generación de un paladaciclo quiral

Después de estos primeros descubrimientos, y en los últimos años, se ha explorado extensamente la adición conjugada de ácidos arilborónicos catalizada por complejos dicatiónicos de Pd(II) y por paladaciclos, aunque el número de ejemplos publicados es aún muy limitado en comparación con la catálisis de Rh. El uso de estos catalizadores

⁵⁹ He, P.; Lu, Y.; Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 343–346.

⁶⁰ Bedford, R. B.; Betham, M.; Charmant, J. P. H. Haddow, M. F.; Guy Orpen, A.; Pilarski, L. T. *Organometallics* **2007**, 26, 6346–6353.

⁶¹ Suzuma, Y.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 470–471.

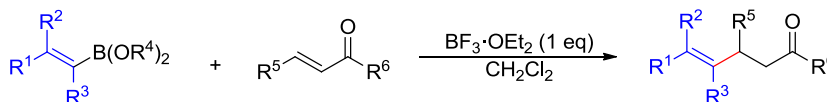
se ha extendido a sustratos como cetonas, aldehídos, ésteres, amidas y nitroderivados α,β -insaturados. En este contexto, se ha considerado el empleo de diferentes catalizadores, precatalizadores, ligandos, bases, aditivos y condiciones de reacción por lo que en los últimos años se han conseguido avances significativos que han sido recogidos en diferentes revisiones.⁶²

B. LAS REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS BORÓNICOS CATALIZADAS POR MOLÉCULAS ORGÁNICAS

A pesar de la probada eficiencia de las adiciones conjugadas de ácidos borónicos catalizadas por metales de transición, el alto precio y la toxicidad de los mismos (la eliminación de las trazas de los metales es una cuestión de suma importancia en áreas como la industria farmacéutica) ha puesto de manifiesto la necesidad de explorar estas reacciones en ausencia de dichos metales.

Aunque en general las reacciones de adición conjugada catalizadas por moléculas orgánicas han sido muy estudiadas, el empleo de ácidos borónicos y sus derivados como nucleófilos bajo catálisis orgánica es un aspecto de la química de estas reacciones que aun no ha sido muy explorado.⁶³

El primer ejemplo de adición conjugada de un derivado de boro a una cetona α,β -insaturada activada por una molécula orgánica fue publicado en 1990.⁶⁴ Suzuki y colaboradores describieron la adición de ésteres alquénilborónicos a diferentes cetonas α,β -insaturadas en presencia de cantidades estequiométricas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Se obtuvieron así cetonas γ,δ -insaturadas con buenos rendimientos (60-84%) (Esquema 8).



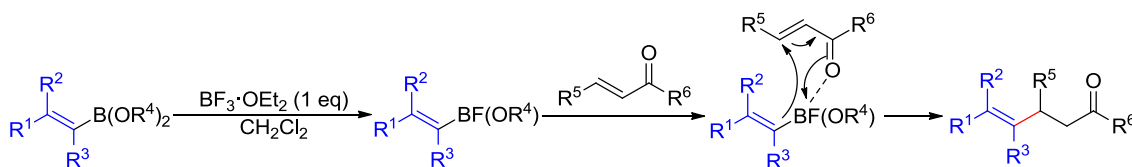
Esquema 8. Adición conjugada de ésteres borónicos en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Los autores también encontraron que otros ácidos de Lewis, como AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 y ZnCl_2 , activaban la reacción, si bien resultaron ser menos efectivos que el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. El mecanismo que proponen para esta reacción está basado en la sustitución de un grupo alcoxi del éster alquénilborónico por flúor. La sustitución por F aumenta la acidez de Lewis del átomo de boro que se coordina con el oxígeno carbonílico de la cetona α,β -insaturada y, a través de un estado de transición cíclico, permite obtener el producto de reacción (Esquema 9). El hecho de que las cetonas cíclicas no reaccionan en estas condiciones, parece apoyar este mecanismo al no poder adquirir éstas la conformación *s-cis* necesaria para alcanzar el estado de transición.

⁶² (a) Miyaura, N. *Synlett* **2009**, 2039-2050. (b) Gutnov, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4547-4554. (c) Yamamoto, Y.; Nishikata, T.; Miyaura, N. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 807-817.

⁶³ Para una revisión acerca de las reacciones de formación de enlaces C-C empleando ácidos alquénil-, alquínil- y arilborónicos en ausencia de metal de transición, véase: Roscales, S.; Csáky, A. *G. Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 8215-8225.

⁶⁴ Ham, S.; Hyua, S.; Aoyama, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 247-250.



Esquema 9. Mecanismo de la adición conjugada de ésteres borónicos en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Posteriormente, este mismo procedimiento fue utilizado en la adición conjugada de grupos alquínilo empleando ésteres borónicos⁶⁵ y, más recientemente, alquíniltrifluoroboratos potásicos.⁶⁶ Asimismo el método constituye la etapa clave en la síntesis de derivados furánicos trisustituídos.⁶⁷ El $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ también resultó ser un buen activante en el caso de cetonas sustituidas con un resto OEt en posición β , lo que permite que estas reacciones tengan lugar mediante un mecanismo de adición conjugada del resto alquénilo seguida de eliminación del grupo OEt.⁶⁸

Aunque el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ demostró ser útil en este tipo de reacciones, presentaba como problema su elevada acidez. En presencia de cetonas α, β -insaturadas con sustituyentes sensibles a los ácidos, se observaban en las mezclas de reacción productos procedentes de reacciones secundarias. Por tanto, fue necesario encontrar otros activantes de la reacción. Suzuki y colaboradores encontraron que diferentes reactivos fluorados como DAST, NaF y NaBF_4 , también activaban la reacción. En concreto, las reacciones de ácidos vinilborónicos en presencia de 1.5 equivalentes de fluoruro de cianógeno dieron muy buenos resultados.⁶⁹

El primer ejemplo de adición conjugada enantioselectiva de restos alquínilos a cetonas α, β -insaturadas fue publicado en el año 2000 por Chong.⁷⁰ Su estudio estaba basado en la utilización de ligandos quirales para el compuesto de boro generados por reacción de derivados de alquínilboreo con binaftol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Se llega así a ésteres borónicos quirales los cuales, por reacción con diferentes cetonas α, β -insaturadas en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, permitieron la obtención de los productos de adición conjugada con rendimientos comprendidos entre el 50 y el 99% y excesos enantioméricos del 16% al 98% (Esquema 10).

⁶⁵ Fujishima, H.; Takada, E.-I.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 695-698.

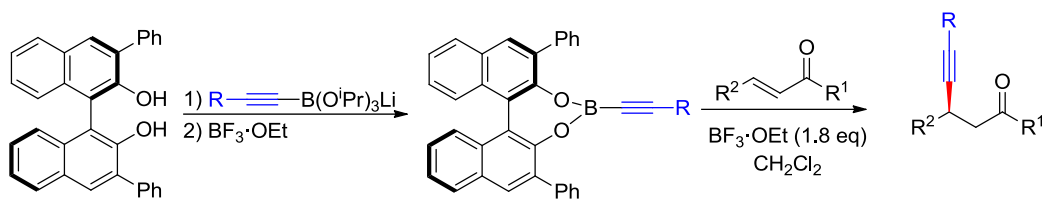
⁶⁶ Bertolini, F.; Woodward, S. *Synlett* **2009**, 51-54.

⁶⁷ Brown, C. D.; Chong, J. M.; Shen, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14233-14242.

⁶⁸ (a) Hara, S.; Kato, N.; Takada, E.-I.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 961-962. (b) Takada, E.-I.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7067-7070.

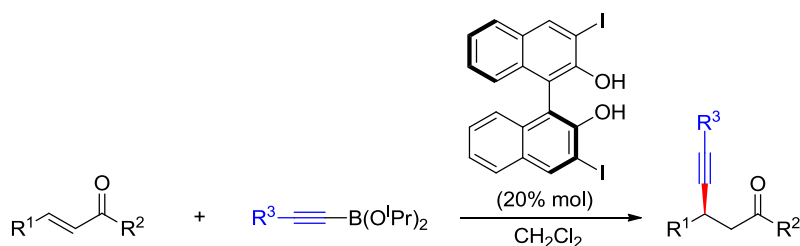
⁶⁹ (a) Hara, S.; Shudoh, H.; Ishimura, S.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2403-2408. (b) Hara, S.; Ishimura, S.; Suzuki, A. *Synlett* **1996**, 993-994.

⁷⁰ Chong, J. M.; Shen, L.; Taylor, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1822-1823.



Esquema 10. Adición conjugada enantioselectiva mediante generación de ésteres borónicos quirales

A partir de esta primera observación, las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por complejos de binaftol-boro han recibido considerable atención. Así, el primer ejemplo de adición conjugada enantioselectiva empleando derivados de ácidos borónicos y utilizando derivados del binaftol en cantidades catalíticas como activantes del proceso, fue publicada por Chong *et al.* en 2005.⁷¹ Estos autores describieron la adición de ésteres borónicos a cetonas en presencia de cantidades catalíticas del 3,3'-diyodo-1,1'-binaftol, obteniendo los productos de adición conjugada con excelentes rendimientos (89-97%) y altos excesos enantioméricos (82-96%) (Esquema 11).

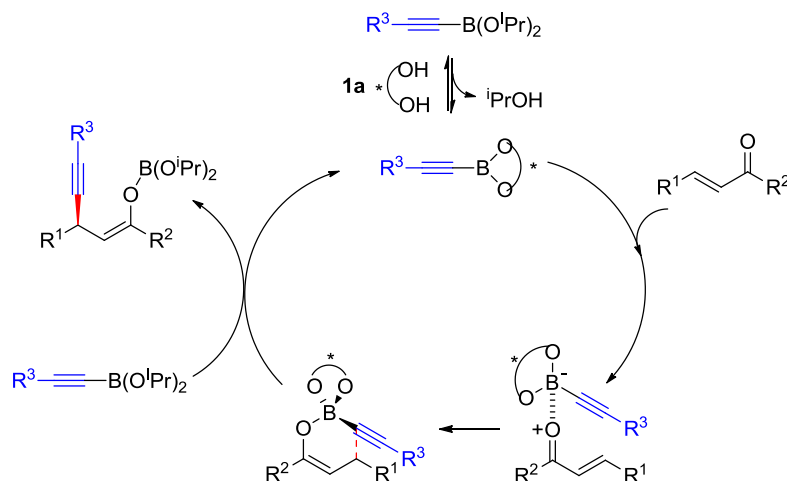


Esquema 11. Adición conjugada enantioselectiva empleando ésteres borónicos y derivados del binaftol en cantidades catalíticas

El ciclo catalítico que explica estos resultados se muestra en el Esquema 12, y está basado en cálculos teóricos DFT publicados por Goodman y Pellegrinet.⁷² El ciclo comienza con el rápido equilibrio entre el alquindisopropilborano y su análogo quiral, que se coordina con el oxígeno carbonílico de la cetona, de manera que tiene lugar la adición conjugada intramolecular, que parece ser la etapa limitante de la velocidad. Esta adición transcurre a través de un estado de transición “*tipo sofa*” (en un anillo de 6 miembros, 5 átomos están en el mismo plano). El enolato de boro generado desproporciona con el éster borónico de partida, regenerando la especie catalíticamente activa y liberando el producto de la adición.

⁷¹ Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3244-3245.

⁷² (a) Paton, R. S.; Goodman, J. M.; Pellegrinet, S. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5078-5089. (b) Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3116-3117.



Esquema 12. Ciclo catalítico para la adición conjugada de ésteres borónicos catalizada por binaftoles

Posteriormente, este mismo procedimiento fue aplicado a la adición de compuestos alquénilborónicos.⁷³ Más recientemente, se ha publicado la adición conjugada asimétrica de ésteres arilborónicos a cetonas catalizada por binaftoles sustituidos por grupos electroaceptores.⁷⁴ Los mejores resultados fueron obtenidos empleando el 3,3'-dicloro-1,1'-binaftol.

La primera adición conjugada asimétrica a una cetona sustituida en β por un resto indólico no protegido en el nitrógeno fue descrita por May usando binaftoles como catalizadores.⁷⁵ El uso de (*R*)-3,3'-bis(pentafluorofenil)binol en presencia de $\text{Mg}(\text{O}^t\text{Bu})_2$ permite adicionar distintos ácidos alquénilborónicos y ésteres alquénilborónicos a estos compuestos con alta enantioselectividad (87-99% e.e.) y buenos rendimientos (70-91%). Es de destacar que la reacción es compatible con diferentes tipos de sustitución en el anillo indólico, con independencia de que la sustitución del anillo por la cetona no saturada lo sea sobre el C2 o C3.⁷⁶ Mientras que los ácidos inhiben la reacción y las sales neutras apenas tienen efecto, la adición de $\text{Mg}(\text{O}^t\text{Bu})_2$ o $^t\text{BuOH}$ aumenta de forma notable la velocidad de reacción. Los autores no especifican si estas observaciones son debidas a la activación del catalizador por desprotonación (carácter básico del alcóxido de magnesio) o a la presencia de $^t\text{BuOH}$ como donador. Se cree, por tanto, que estos aditivos facilitan la protonación del enolato de boro quirál generado como intermediario. Más tarde, May mejoró estos resultados con el diseño de un nuevo catalizador (Esquema 13) que permite la formación de centros estereogénicos sustituidos por grupos alilo unidos a diversos heterociclos (derivados tiofénicos, furánicos, piridínicos, quinolínicos, pirazínicos, tiazólicos, benzotiazólicos, pirrólicos e imidazólicos) por adición de ácidos vinilborónicos.⁷⁷

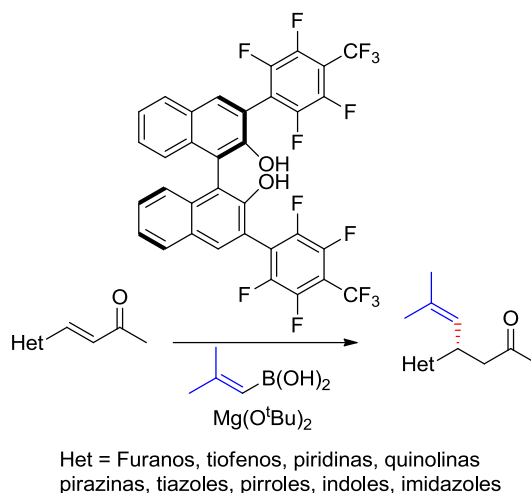
⁷³ Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4908-4909.

⁷⁴ Turner, H. M.; Patel, J.; Niljianskul, N.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5796-5799.

⁷⁵ Lundy, B. J.; Jansone-Popova, S.; May, J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4958-4961.

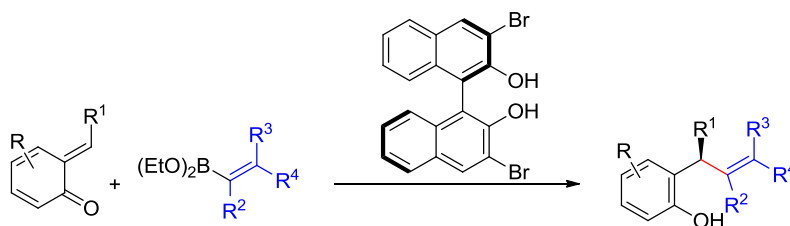
⁷⁶ Para un modo de acción alternativo, véase: Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8679-8682.

⁷⁷ Le, P. Q.; Nguyen, T. S.; May, J. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6104-6107.



Esquema 13. Adición conjugada enantioselectiva a cetonas sustituidas por heterociclos aromáticos (no protegidos) en posición β

Los binaftoles quirales también catalizan la adición enantioselectiva de ésteres aril- y alquénilborónicos a *o*-metilenquinonas.⁷⁸ Como producto de la adición se obtuvieron fenoles sustituidos con rendimientos entre moderados y buenos (46-82%) y buenos excesos enantioméricos (r.e. 90:10 a 97.5:2.5) en presencia de un 10% mol de 3,3'-dibromo-1,1'-binaftol (Esquema 14).

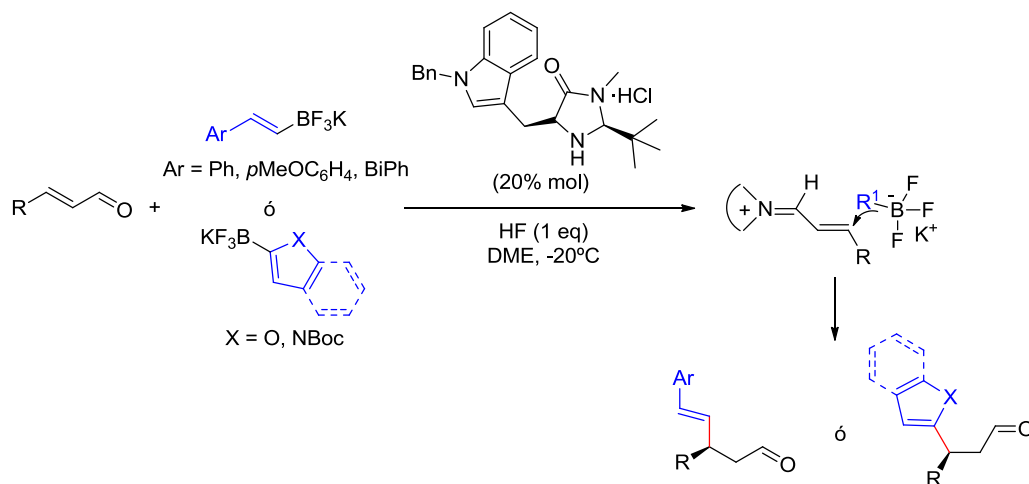


Esquema 14. Adición conjugada enantioselectiva de ésteres alquénilborónicos a *o*-metilenquinonas

En 2007 se utilizaron por primera vez vinil- y heteroariltrifluoroboratos potásicos en la adición conjugada a aldehídos catalizada por una amina quiral (Esquema 15).⁷⁹

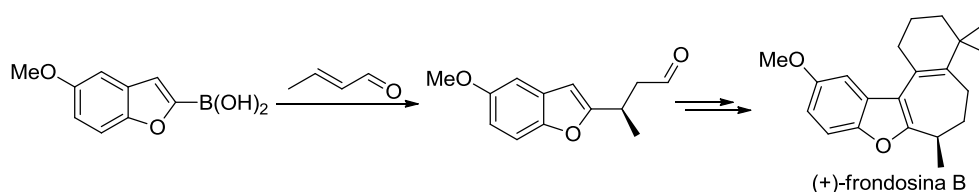
⁷⁸ Luan, Y.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19965–19968.

⁷⁹ Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15438-15439.



Esquema 15. Adición conjugada de organotrifluoroboratos potásicos a aldehídos catalizada por una amina quirál

Esta es la primera vez que se utilizó la catálisis basada en la formación de cationes iminio aplicada a las adiciones conjugadas de derivados de los ácidos borónicos. Los rendimientos fueron muy buenos (70-96%) y los excesos enantioméricos variaban entre el 87 y el 97%. La presencia de HF es necesaria para eliminar el subproducto de reacción, trifluoruro de boro, de la masa de reacción por formación de un precipitado de BF_4K . Estas mismas condiciones de reacción también fueron ensayadas en el caso de los ácidos borónicos como tales. Sin embargo, los rendimientos fueron menores, si bien los excesos enantioméricos seguían siendo bastante elevados. Este procedimiento se ha utilizado posteriormente en la síntesis total de la (+)-frondosina B (Esquema 16),⁸⁰ un sesquiterpeno que es inhibidor a escala micromolar de los receptores de interleucina-8 (IL-8) y de la proteína quinasa C (PKC).⁸¹ Ya que la IL-8 estimula la acumulación y activación de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos implicado en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes), los receptores antagonistas como las frondosinas son fármacos potenciales para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.⁸²



Esquema 16. Síntesis de la (+)-frondosina B

En estos últimos años se han registrado algunos avances en la adición conjugada de ácidos borónicos y sus derivados catalizada por aminas quirales. Así, se han sintetizado diferentes γ -lactoles sustituidos en la posición β mediante adición conjugada asimétrica

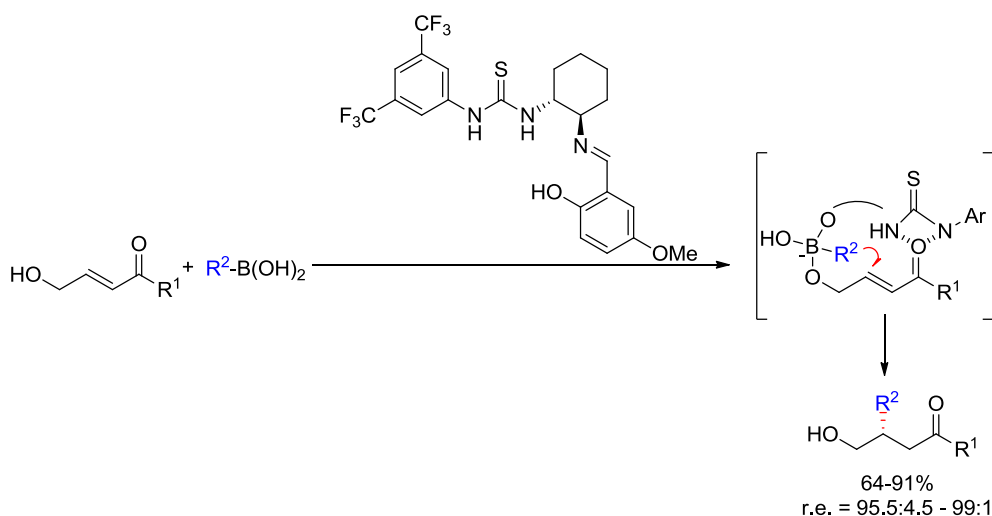
⁸⁰ Reiter, M.; Torrsell, S.; Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 37–42.

⁸¹ Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *11*, 153–160.

⁸² (a) Miller, E. J.; Cohen, A. B.; Nagao, D.; Griffith, R.; Maunder, R.J.; Martin, T.R.; Weiner-Kronish, J. P.; Sticherling, M.; Christophers, E.; Matthay, M. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1992**, *146*, 427–432. (b) Seitz, M.; Dewald, B.; Gerber, N.; Baggiolini, M. *J. Clin. Invest.* **1991**, *87*, 463–469.

de ácidos arilvinil- y (hetero)arilborónicos a γ -hidroxialdehídos α,β -insaturados empleando como catalizadores diferentes aminas quirales.⁸³ El mismo procedimiento aplicado a *o*-hidroxicinnamaldehydos ha permitido sintetizar cromanos y dihidrobenzopiranos.⁸⁴ Recientemente, la catálisis con un péptido soportado en una resina ha sido empleada en la adición conjugada al γ -hidroxibutenal.⁸⁵

La adición de diferentes ácidos arilvinilborónicos a γ -hidroxiarilcetonas α,β -insaturadas catalizada por una tiourea quiral fue publicada en 2009 (Esquema 17).⁸⁶ La activación del grupo carbonilo junto con la activación del ácido borónico por coordinación con el oxígeno en posición γ del sustrato son los responsables de que la reacción tenga lugar de manera intramolecular.



Esquema 17. Adición conjugada enantioselectiva a γ -hidroxiarilcetonas α,β -insaturadas catalizada por una tiourea quiral

En 2010, Sugiura y colaboradores demostraron por primera vez que los ácidos tartáricos monoacilados son catalizadores efectivos en la adición conjugada asimétrica de ácidos borónicos a cetonas (Esquema 18).⁸⁷ En concreto, el derivado 3,5-ditertbutilbenzoilado, que permite estabilizar el estado de transición de la reacción mediante formación de enlaces de hidrógeno,⁸⁸ fue el que permitió obtener los mejores resultados, llegando a los productos de adición 1,4 con buena enantioselectividad (68-88% e.e.) y rendimientos moderados-buenos (46-92%). La reacción se lleva a cabo en presencia de MeOH tras observarse que pequeñas cantidades de alcohol mejoran el rendimiento de la alilboración de cetonas catalizada por binaftoles (véase anteriormente).⁸⁹

⁸³ Kim, S.-G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6148–6151.

⁸⁴ (a) Choi, K.-S.; Kim, S.-G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5203-5206. (b) Choi, K.-S.; Kim, S.-G. *Synthesis* **2010**, 3999-4006.

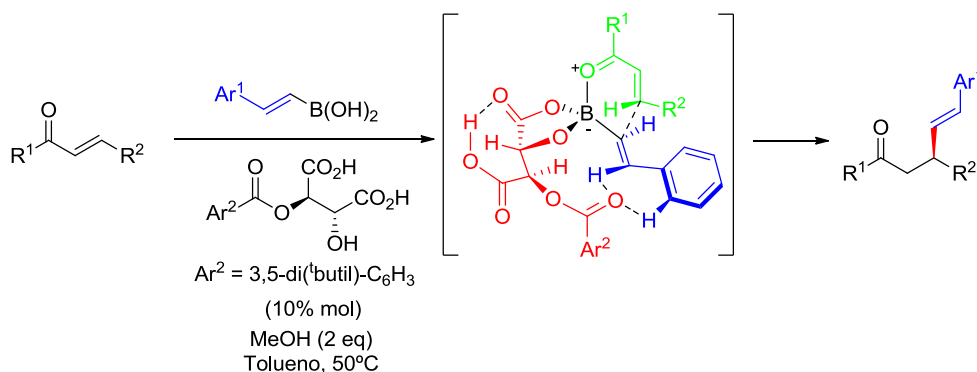
⁸⁵ Akagawa, K.; Sugiyama, M.; Kudo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4839-4843.

⁸⁶ Inokuma, T.; Takasu, K.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2425-2428.

⁸⁷ Sugiura, M.; Tokudomi, M.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7799-7780.

⁸⁸ Grimblat, N.; Sugiura, M.; Pellegrinet, S. C. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6754-6758.

⁸⁹ Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8679-8682.



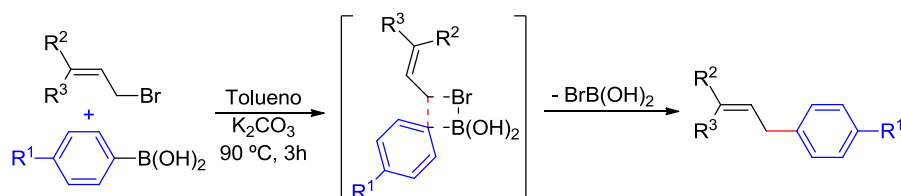
Esquema 18. Adición conjugada de ácidos borónicos a cetonas α,β -insaturadas catalizada por derivados del ácido tartárico

Como ponen de manifiesto todos estos antecedentes, las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos y sus derivados catalizadas por moléculas orgánicas han sido muy estudiadas en los últimos años. Sin embargo, todavía es necesario realizar muchos esfuerzos para lograr alcanzar los resultados obtenidos en las reacciones previamente conocidas catalizadas por metales de transición, y explorar nuevas transformaciones desconocidas que faciliten la síntesis de nuevas moléculas.

3. OTRAS REACCIONES DE LOS ÁCIDOS BORÓNICOS EN AUSENCIA DE METAL DE TRANSICIÓN

3.1. REACCIÓN DE SUZUKI EN AUSENCIA DE METAL DE TRANSICIÓN

Scrivanti y colaboradores publicaron en 2012 el acoplamiento de ácidos arilborónicos con bromuros alílicos ricos en electrones mediante calefacción en tolueno en presencia de K_2CO_3 (Esquema 19).⁹⁰ La reacción fue completamente regioselectiva, obteniendo un único producto de reacción, con rendimientos comprendidos entre 6-92%. Este resultado es diferente al observado en las reacciones catalizadas por Pd, que proporcionan mezclas de regioisómeros de los alquenos finales. La reacción tiene lugar por formación de un aducto entre el ácido borónico y el bromuro de alilo seguida de migración del resto arilo del boro al carbono en posición α del sustituyente alílico de manera concertada.



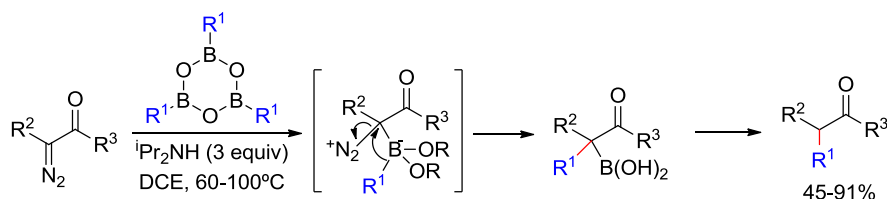
Esquema 19. Acoplamiento de Suzuki de ácidos arilborónicos en ausencia de metal de transición

⁹⁰ Scrivanti, A.; Geghetto, V.; Bertoldini, M.; Matteoli, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 264-268.

Ryu y colaboradores acoplaron bromuros alílicos con ácidos alquenilborónicos con rendimientos comprendidos entre el 52 y el 95%, empleando Cs_2CO_3 como base ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ 10:1, 60°C, 18 h).⁹¹ El incremento en la temperatura de reacción a 90°C junto con el uso de CHBr_3 como disolvente, permitió el acoplamiento de ácidos arilborónicos ricos en electrones con bromuros arilpropargílicos con rendimientos comprendidos entre el 13 y el 84%.⁹²

3.2. REACCIONES CON COMPUESTOS α -DIAZOCARBONÍLICOS Y TOSILHIDRAZONAS

Wang y colaboradores publicaron la arilación y la alquenilación reductivas de α -diazocetonas, ésteres y amidas con boroxinas en condiciones de reacción suaves (Esquema 20).⁹³ Este procedimiento es una alternativa a la arilación de Buchwald-Hartwig de compuestos carbonílicos catalizada por paladio. La reacción comienza con el ataque nucleófilo del átomo de carbono unido al resto N_2 al átomo de boro de la boroxina, seguido de una migración 1,2 del resto arilo o alquenilo y eliminación de N_2 . La protodesborilación del alquilboronato generado permite obtener los productos finales. El uso de diisopropilamina evita la descomposición del diazocompuesto de partida en presencia de subproductos ácidos.



Esquema 20. Arilación y vinilación de compuestos α -diazocarbonílicos con boroxinas

El alcance y las limitaciones de esta reacción han sido estudiados por el grupo de Barluenga y Valdés empleando ácidos borónicos en lugar de boroxinas y tosilhidrazonas derivadas de cetonas y aldehídos como precursores de los diazocompuestos que puedan ser inestables.⁹⁴ La reacción transcurre a escala de multigramos sin necesidad de aislar la tosilhidrazona generada a partir de tosilhidrazida y el correspondiente aldehído o cetona.

Los resultados empleando ácidos alquenilborónicos permitieron diseñar un nuevo método para la olefinación de cetonas (Esquema 21).⁹⁵ Se observó diferente comportamiento entre los ácidos alquenilborónicos $\text{R}^1\text{-CH=CH-B(OH)}_2$ cuando R^1 es arilo o alquilo. La formación de dos regioisómeros puede atribuirse a las diferentes velocidades de α - o γ -protonación del ácido alilborónico intermedio dependiendo de la

⁹¹ Ueda, M.; Nishimura, K.; Kasima, R.; Ryu, I. *Synlett* **2012**, 3, 1085-1089.

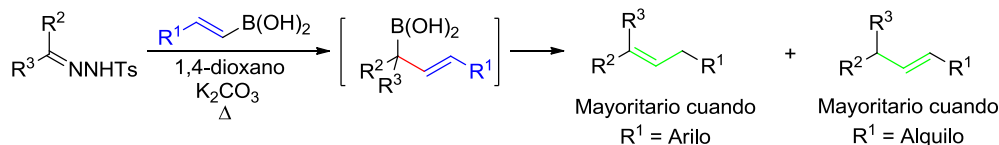
⁹² Ueda, M.; Nishimura, K.; Ryu, I. *Synlett* **2013**, 1683-1686.

⁹³ Peng, C.; Zhang, W.; Yan, G.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1667-1670.

⁹⁴ Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nature Chem.* **2009**, 1, 494-499.

⁹⁵ Pérez-Aguilar, M. C.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5953-5957.

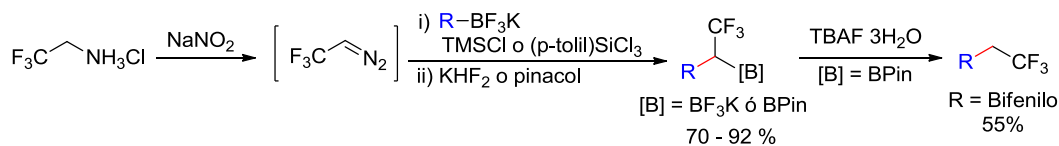
sustitución, aunque no puede descartarse un reordenamiento [1,3]-borotrópico seguido de protonación.



Esquema 21. Alquenilación reductiva de tosilhidrazonas con ácidos borónicos

El acoplamiento de ácidos borónicos descrito por Barluenga y col. se ha utilizado posteriormente en sistemas de flujo continuo⁹⁶ y en la síntesis de fármacos que contienen heterociclos en su estructura.⁹⁷ Asimismo, los ácidos borónicos se han empleado como alternativa al uso de los ácidos borónicos en la síntesis de diarilmetanos.⁹⁸

Molander y colaboradores aislaron trifluoroboratos potásicos y pinacolboronatos α -trifluorometilados empleando 2,2,2-trifluorodiazooetano, por adición de trifluoroboratos potásicos en presencia de TMSCl o (p-tolil)SiCl₃ (Esquema 22).⁹⁹ Estos compuestos pueden ser empleados en diferentes reacciones de funcionalización del enlace C-B, como por ejemplo, en protodesboronaciones.



Esquema 22. Síntesis y protodesboronación de trifluoroboratos potásicos y pinacolboronatos α -trifluorometilados

Los alquil-, aril-, alquenil- y alquinitrifluorometildimetoxiboratos potásicos reaccionan con TMSCl y compuestos α -diazocarbonílicos generando cetonas α -sustituídas (Esquema 23).¹⁰⁰ La reacción del enolborinato intermedio con arilaldiminas permite obtener los diastereómeros *sin* como isómeros mayoritarios.¹⁰¹

⁹⁶ Kupracz, L.; Kirschning, A. *J. Flow Chem.* **2013**, 3, 11-16.

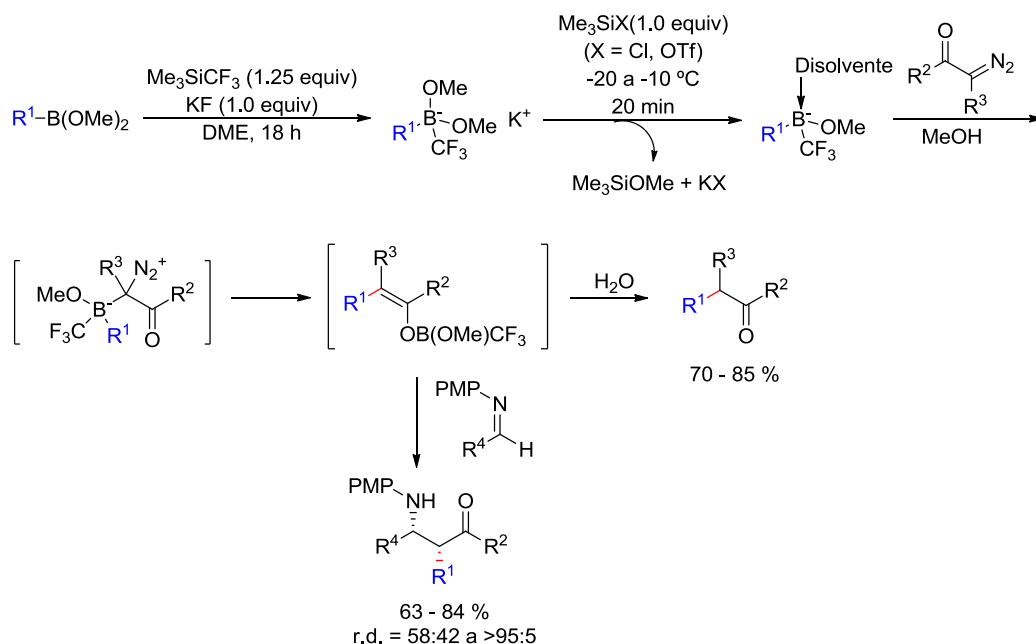
⁹⁷ (a) Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Brown, A. D.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 328-338. (b) Nakagawa, S.; Bainbridge, K. A.; Butcher, K.; Ellis, D.; Klute, W.; Ryckmans, T. *ChemMedChem.* **2012**, 7, 233-236.

⁹⁸ Li, X.; Feng, Y.; Lin, L.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10991-10995.

⁹⁹ Argintaru, O. A.; Ryu, D. W.; Aron, I.; Molander, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13656-13660.

¹⁰⁰ Elkin, P. V.; Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Struchkova, M. I.; Belykov, P. A.; Arkhipov, D. E.; Korlyukov, A. A.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5259-5263.

¹⁰¹ Elkin, P. V.; Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Struchkova, M. I.; Arkhipov, D. E.; Korlyukov, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6216-6218.



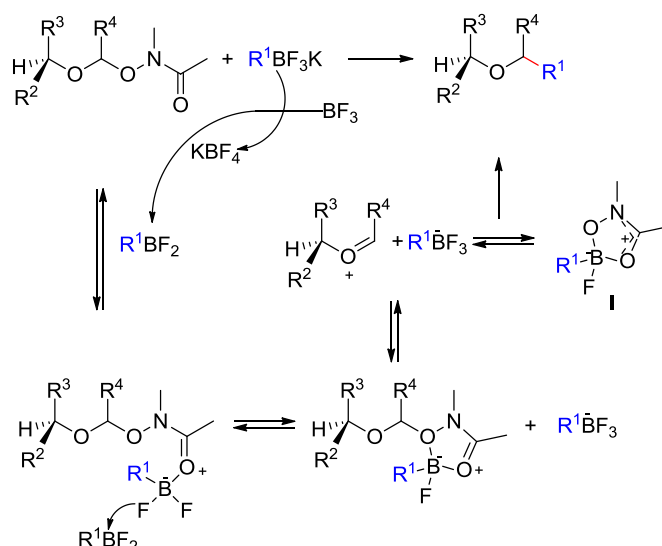
Esquema 23. Reacciones de boranos CF_3 sustituidos con compuestos α -diazocarbonílicos

3.3. REACCIONES CON IONES CARBENIO

A. FUNCIONALIZACIÓN DE ACETALES

Bode y colaboradores han estudiado la reacción de (hetero)aril-, alquénil- y alquíniltrifluoroboratos potásicos con acetales mixtos en presencia de $BF_3 \cdot OEt_2$ (Esquema 24).¹⁰² Esta reacción permite obtener los correspondientes éteres con rendimientos moderados-buenos (20-95%). El mecanismo propuesto para la reacción comienza con la generación *in situ* de un organodifluoroborano a partir del organotrifluoroborato potásico de partida y BF_3 . La mayor acidez de Lewis del átomo de boro en estas especies facilita la coordinación al grupo saliente hidroximato. La eliminación de fluoruro con RBF_2 , genera un anillo de cinco miembros que se disocia reversiblemente generando un organotrifluoroborato y un ion oxocarbenio, que se encuentra en equilibrio con el complejo **I**. Tanto el organotrifluoroborato como el complejo **I** pueden actuar como nucleófilos y transferir el resto R^1 al ion oxocarbenio, formando de manera irreversible los éteres finales.

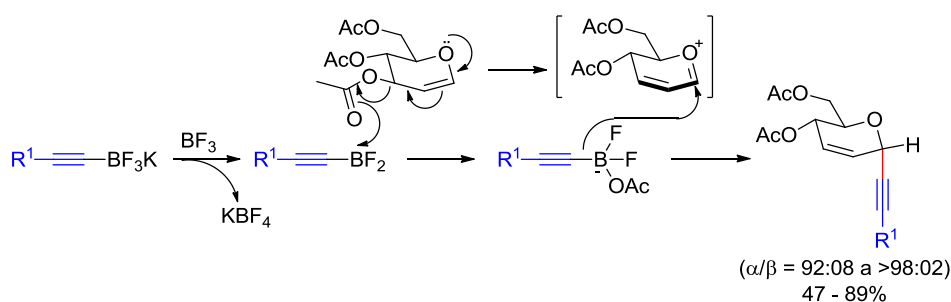
¹⁰² (a) Vo, V. T.; Mitchell, A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14082-14089. (b) Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18057-18059.



Esquema 24. Síntesis de éteres a partir de organotrifluoroboratos potásicos y acetales

B. REACCIONES CON OTROS IONES OXOCARBENIO

Stefani y colaboradores publicaron la α -C-alquilación estereoselectiva de C-glicósidos a partir de D-glucal empleando alquiltrifluoroboratos potásicos en presencia de BF_3 (Esquema 25).¹⁰³ La reacción tiene lugar mediante un reordenamiento de Ferrier que comienza con la reacción del grupo acetoxi en posición alílica y el alquindifluoroborano generado *in situ* a partir del organotrifluoroborato potásico de partida y BF_3 . El acetoxidifluoroborato intermedio generado transfiere el resto alquínico al C1 del catión oxonio por la cara α como consecuencia de los efectos electrónicos del electrófilo.

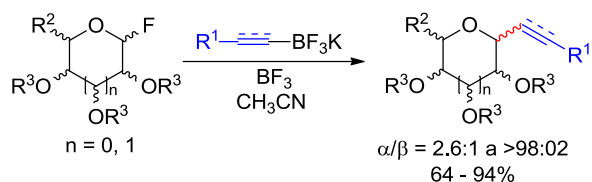


Esquema 25. Síntesis estereoselectiva de α -C-glicósidos a partir de D-glucal

Asimismo, diferentes glicopiranosidos y glicofuranosidos fluorados pueden ser convertidos en C-glicósidos por reacción con alquenil- y alquiltrifluoroboratos potásicos en presencia de BF_3 (Esquema 26).¹⁰⁴ La diastereoselectividad α observada depende de la conformación de los iones oxonio intermedios.

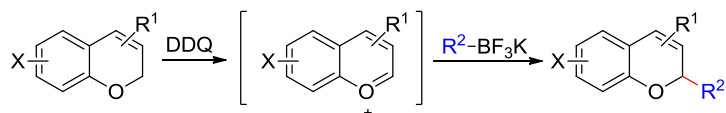
¹⁰³ Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüttke, D. S.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215-5218.

¹⁰⁴ Zeng, J.; Vedachalam, S.; Xiang, S.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42-45.



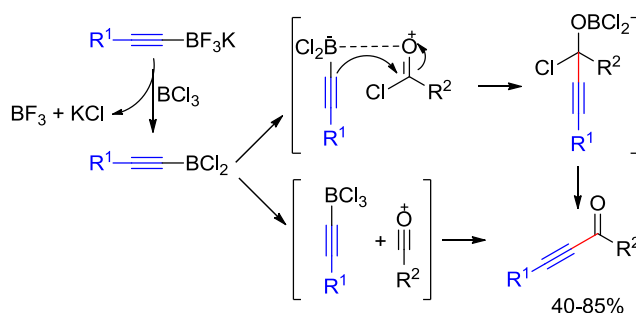
Esquema 26. C-Glicosilación estereoselectiva de glicopiranosidos y glicofuranosidos fluorados

Floreancig y colaboradores han demostrado la posibilidad de generar iones oxocarbenio aromáticos persistentes por reacción de *2H*-cromenos con DDQ. La reacción de estos oxocarbenios intermedios con aril-, alquenil- o alquinitrfluoroboratos potásicos permite obtener los correspondientes *2H*-cromenos sustituidos en posición 2 con rendimientos moderados (46-65%) (Esquema 27).¹⁰⁵



Esquema 27. Síntesis de *2H*-cromenos sustituidos en posición 2

Recientemente, Bolshan ha llevado a cabo la síntesis de alquinitrketonas a partir de cloruros de acilo y alquinitrfluoroboratos potásicos en presencia de BCl₃ (Esquema 28).¹⁰⁶ La reacción tiene lugar gracias a la formación de los correspondientes dicloroboranos que se complejan directamente con el átomo de oxígeno del cloruro de acilo o bien permiten generar un tricloroborato que reacciona con el ion oxocarbenio.



Esquema 28. Síntesis de alquinitrketonas a partir de cloruros de ácido y alquinitrfluoroboratos potásicos

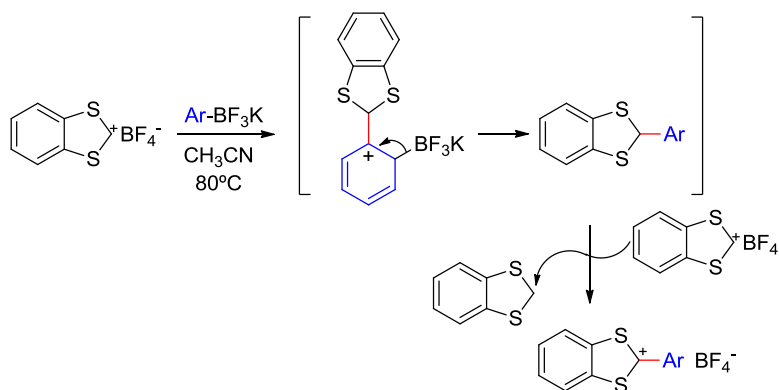
C. REACCIONES CON OTROS IONES CARBENIO

Otros sistemas capaces de generar carbocationes relativamente estables también son susceptibles de reaccionar con los ácidos borónicos. Como se ha indicado

¹⁰⁵ Clausen, D. J.; Floreancig, P. E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6574-6582.

¹⁰⁶ Taylor, C.; Bolshan, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 488-491.

anteriormente, la reacción con los cationes bencidrilio ha sido empleada para estudiar la nucleofilia de los organoboranos.³⁵ Basándose en estos resultados, Cozzi ha publicado la reacción de (hetero)ariltrifluoroboratos potásicos con cationes benzoditililio (Esquema 29).¹⁰⁷ La reacción permite obtener iones arilcarbenio con buenos rendimientos (30-84%) por desplazamiento de hidrógeno empleando un exceso de reactivo. Estas sales son estables al aire y pueden utilizarse posteriormente en reacciones típicas de 1,3-ditianos. La formación del enlace C-C tiene lugar presumiblemente mediante una sustitución electrófila aromática *ipso*.



Esquema 29. Reacción de ariltrifluoroboratos potásicos con cationes benzoditililio

¹⁰⁷ Petruzzello, D.; Gualandi, A.; Jafar, H.; López-Carrillo, V.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4909-4917.

4. OBJETIVOS GENERALES

En la presente Tesis doctoral se han abordado nuevos aspectos de la reactividad de los ácidos aril- y alquenilborónicos en procesos de formación de enlaces C-C.

El trabajo se ha articulado en torno a los siguientes objetivos específicos:

A. Reacciones de adición conjugada catalizadas por especies de Pd(II).

1. Estudio de la inducción asimétrica 1,2 en reacciones de adición conjugada de ácidos arilborónicos catalizadas por Pd(II) (Capítulo II)
2. Síntesis de arilpiridazinonas y arilpiridazinas con actividad neuroprotectora (Capítulo III)

B. Reacciones en ausencia de metal de transición.

1. Síntesis de alquil- y alquenilpiridazinonas (Capítulo IV)
2. Síntesis estereoselectiva de tetrahidropiranos (Capítulo V)
3. Funcionalización de sistemas heterocíclicos (Capítulo VI)
4. Reacciones de apertura de epóxidos (Capítulo VII)

CAPÍTULO II:

INDUCCIÓN ASIMÉTRICA 1,2 EN

REACCIONES DE ADICIÓN

CONJUGADA DE ÁCIDOS

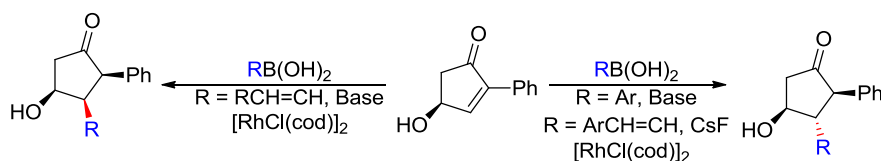
ARILBORÓNICOS CATALIZADAS POR

Pd(II)

1. INTRODUCCIÓN

El control de la estereoselectividad en la formación de enlaces C-C es de crucial importancia en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis, constituyendo con frecuencia una etapa clave en el desarrollo de secuencias complejas. La adición conjugada estereoselectiva de nucleófilos carbonados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados constituye una de las estrategias más utilizadas en síntesis orgánica. Entre los diferentes procedimientos existentes para llevar a cabo este tipo de transformaciones, la adición conjugada de ácidos aril- y alquenilborónicos empleando catálisis de Rh(I) y Pd(II) ha sido uno de los más estudiados (Véase Capítulo I).

La estereoselectividad inducida por el sustrato en este tipo de transformaciones se ha estudiado fundamentalmente en el caso de compuestos cíclicos.¹⁰⁸ En este sentido, nuestro grupo de investigación ha considerado las reacciones de adición conjugada estereoselectivas de ácidos borónicos bajo catálisis de Rh(I) a 4-hidroxyciclopentenonas no protegidas (Esquema 30).¹⁰⁹ Los productos de adición conjugada se obtuvieron con elevada diastereoselectividad (98:2). El grupo OH del sustrato y las condiciones de reacción controlaron la stereoquímica observada, que resultó *trans* en el caso de los ácidos arilborónicos. En el caso de los ácidos alquenilborónicos, la stereoquímica dependió de los aditivos empleados: *cis* al emplear bases y *trans* con CsF.



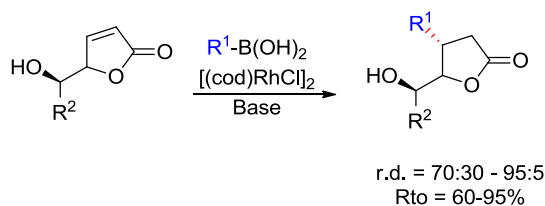
Esquema 30. Adición conjugada estereoselectiva de ácidos aril- y alquenilborónicos a la 2-fenil-4-hidroxyciclopentenona catalizada por Rh(I)

Posteriormente, se consideró la adición conjugada estereoselectiva de ácidos aril- y alquenilborónicos catalizada por Rh(I) a δ -hidroxi- γ -butenolidas. Las reacciones tuvieron lugar con elevada diastereoselectividad *trans* sin necesidad de proteger el grupo OH (Esquema 31).¹¹⁰

¹⁰⁸ Véase, por ejemplo: (a) Jordan-Hore, J. A.; Sanderson, J. N.; Lee, A. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2508-2511. (b) Liu, R.; Zhang, M.; Wyche, T. P.; Winston-McPherson, G. N.; Bugni, T. S.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7503-7506. (c) Duan, W.-L.; Imazaki, Y.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8529-8536. (d) Chen, Q.; Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4439-4441. (e) Ramnauth, J.; Poulin, O.; Bratovanov, S. S.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571-2573.

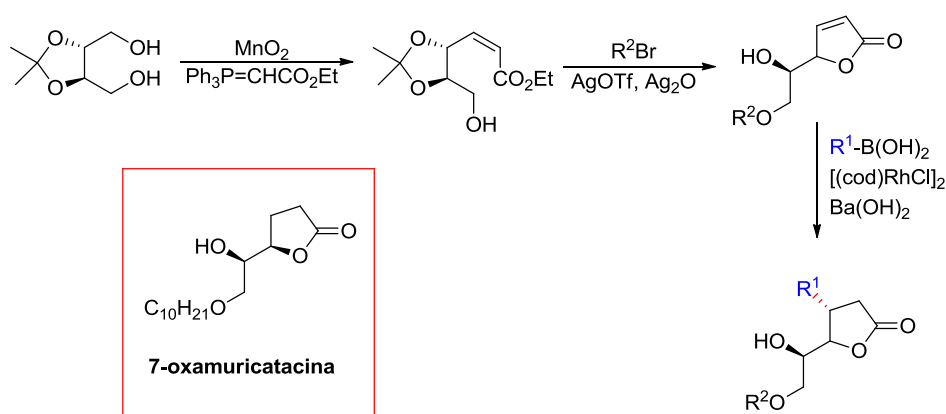
¹⁰⁹ De la Herrán, G.; Mba, M.; Murcia, C.; Plumet, J.; Csáký, A. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1669-1671.

¹¹⁰ Navarro, C.; Moreno, A.; Csáký, A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 466-469.



Esquema 31. Adición conjugada estereoselectiva de ácidos aril- y alquénilborónicos a δ -hidroxi- γ -butenolidas catalizada por Rh(I)

Este procedimiento permitió la síntesis en tres etapas de nuevos análogos funcionalizados de la 7-oxamuricatacina¹¹¹ a partir del 2,3-di-O-isopropilidentreitol (Esquema 32).



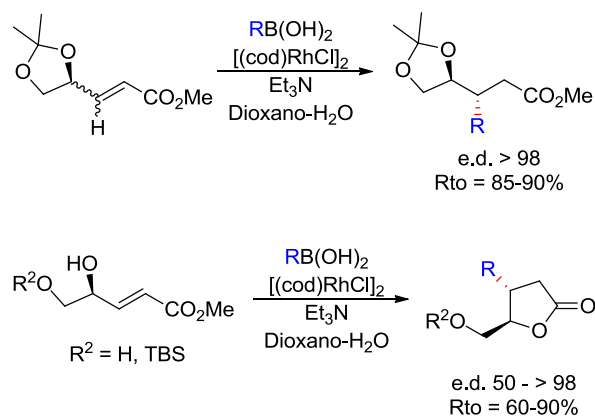
Esquema 32. Síntesis de nuevos análogos funcionalizados de la 7-oxamuricatacina

Además del control de la estereoselectividad en sustratos cíclicos, nuestro grupo de investigación ha estudiado estas reacciones en sustratos de cadena abierta. Así, se estudió la adición conjugada estereoselectiva de ácidos aril- y alquénilborónicos a ésteres α,β -insaturados con sustituyentes oxigenados en las posiciones γ y δ (Esquema 33).¹¹² Tradicionalmente, este tipo de compuestos han sido considerados malos sustratos para las reacciones de adición conjugada, ya que el oxígeno en posición γ hace que el carbono β sea menos electrófilo que en los ésteres α,β -insaturados que carecen de dicha sustitución.¹¹³ Adicionalmente, y en comparación con las cetonas, los ésteres α,β -insaturados son menos reactivos en las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Rh(I). En este último caso, las reacciones tuvieron lugar con elevada diastereoselectividad, obteniéndose el isómero *anti* como producto mayoritario de la reacción.

¹¹¹ La muricatacina, aislada de los sedimentos de *Annona Muricata*, presenta actividad citotóxica en líneas celulares tumorales humanas. Debido a la importancia de dichos compuestos, se han desarrollado numerosas estrategias para su síntesis, no sólo de las muricatacinas naturales (*sin*), sino también de las no naturales (epi-muricatacinas (*anti*)) y sus análogos, algunos de los cuales, como por ejemplo, la (-)-7-oxamuricatacina, han mostrado actividades antitumorales más potentes y selectivas que la muricatacina. Para una revisión de las aplicaciones farmacológicas más relevantes y métodos de síntesis descritos para las muricatacinas, véase: Murcia, M. C.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csáky, A. *G. Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 15-47.

¹¹² Segura, A.; Csáky, A. *G. Org. Lett.* **2007**, *9*, 3667-3670.

¹¹³ Leonard, J.; Mohialdin, S.; Reed, D.; Ryan, G.; Swain, P. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12843-12858.



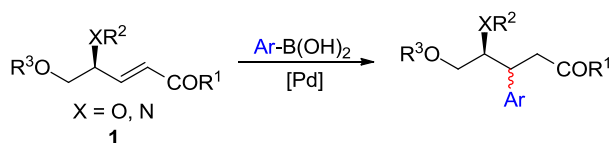
Esquema 33. Adición conjugada estereoselectiva de ácidos aril- y alquénilborónicos a ésteres α,β -insaturados γ,δ -oxosustituidos catalizada por Rh(I)

En lo que respecta al empleo de Pd, se recogen en la bibliografía ejemplos de adiciones conjugadas estereoselectivas de ácidos arilborónicos a cetonas α,β -insaturadas sustituidas con un grupo funcional oxigenado en posición γ empleando ligandos quirales para el metal.¹¹⁴ Del mismo modo, las adiciones conjugadas estereoselectivas de ácidos aril- y alquénilborónicos a ésteres acíclicos α,β -insaturados sustituidos con un átomo de nitrógeno en posición γ en lugar de por un átomo de oxígeno se han considerado empleando ligandos quirales para el metal, ya sea Rh(I)¹¹⁵ o Pd(II).¹¹⁶ Sin embargo, la inducción asimétrica 1,2 sobre este tipo de sustratos no se había estudiado con anterioridad empleando catalizadores metálicos desprovistos de información quiral.

2. OBJETIVOS

En este capítulo nuestros esfuerzos se han centrado en el estudio de la inducción asimétrica 1,2 en las reacciones de adición conjugada de ácidos arilborónicos a cetonas y ésteres α,β -insaturados sustituidos por restos oxigenados y nitrogenados en posición γ empleando catalizadores de Pd(II). De acuerdo con dichos objetivos el capítulo se divide en dos partes:

- a) Adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos de cadena abierta **1**.

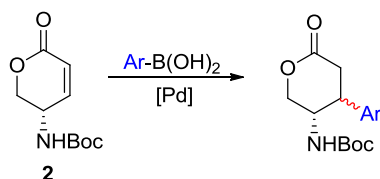


¹¹⁴ (a) Gottumukkala, A. L.; Suljagic, J.; Matcha, K.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *ChemSusChem* **2013**, 6, 1636-1639. (b) Gottumukkala, A. L.; Matcha, K.; Lutz, M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6907-6914.

¹¹⁵ (a) Anderson, N. A.; Fallon, B. J.; Valverde, E.; MacDonald, S. J. F.; Pritchard, J. M.; Suckling, C. J.; Watson, A. J. B. *Synlett* **2012**, 23, 2817-2821. (b) Han, F.; Chen, J.; Zhang, X.; Liu, J.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Liao, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 830-833. (c) Becht, J.-M.; Meyer, O.; Helmchen, G. *Synthesis* **2003**, 2805-2810. (d) Meyer, O.; Becht, J.-M.; Helmchen, G. *Synlett* **2003**, 1539-1541.

¹¹⁶ Varala, R.; Adapa, S. R. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 3743-3747.

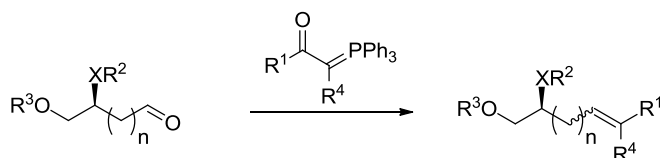
- b) Adición conjugada de ácidos arilborónicos a la lactona **2**, sustituida con un resto nitrogenado en su posición γ .



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Los materiales de partida **1a**,¹¹⁷ **1b**,¹¹⁸ **1c**,¹¹⁹ **1d**,¹²⁰ **1f**,¹²¹ **1g**,¹²² **1h**,¹²³ **1l**,¹²⁴ **1m**¹²⁵ y **1n**¹²⁶ se sintetizaron mediante reacción de Wittig de los correspondientes aldehídos, preparados siguiendo procedimientos previamente descritos, y los correspondientes ésteres de fósforo (Esquema 34).

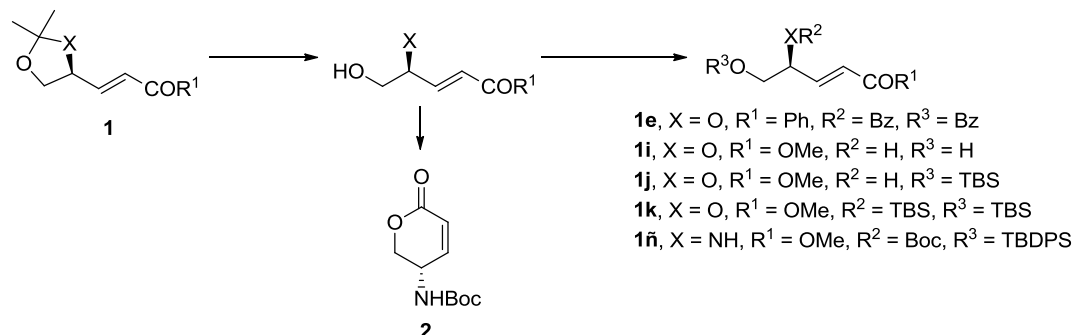


- 1a**, (E) X = O, R¹ = C(OMe), R², R³ = C(CH₃)₂, R⁴ = H, n = 0
1b, (E) X = O, R¹ = COMe, R², R³ = C(CH₃)₂, R⁴ = H, n = 0
1c, (E) X = O, R¹ = C(OMe), R², R³ = C(CH₂)₅, R⁴ = H, n = 0
1d, (E) X = O, R¹ = C(OMe), R², R³ = (C(CH₃)OCH₃)₂, R⁴ = H, n = 0
1f, (E) X = O, R¹ = CH=CHC(OMe), R², R³ = (C(CH₃)OCH₃)₂, R⁴ = H, n = 0
1g, (E) X = O, R¹ = CO₂Me, R², R³ = C(CH₃)₂, R⁴ = H, n = 0
1h, (Z) X = O, R¹ = CO₂Me, R², R³ = C(CH₃)₂, R⁴ = H, n = 0
1l, (E) X = O, R¹ = CO₂Me, R², R³ = C(CH₃)₂, R⁴ = Me, n = 0
1m, (E) X = O, R¹ = CO₂Me, R², R³ = C(CH₃)₂, R⁴ = H, n = 1
1n, (E) X = N, R¹ = CO₂Me, R², R³ = C(CH₃)₂, R⁴ = H, n = 0

Esquema 34. Síntesis de los materiales de partida **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1f**, **1g**, **1h**, **1l**, **1m** y **1n**

- ¹¹⁷ Ma, D.; Cao, Y.; Wu, W.; Jiang, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7447-7456.
¹¹⁸ Ruijter, E.; Schueltingkemper, H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2820-2823.
¹¹⁹ Sugiyama, T.; Sugawara, H.; Watanabe, M.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, 48, 1841-1844.
¹²⁰ Forbes, D. C.; Bettigeri, S. V.; Pischek, S. C. *Chem. Commun.* **2009**, 1882-1884.
¹²¹ Dunlap, N. K.; Mergo, W.; Jones, J. M.; Carrick, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3923-3925.
¹²² López-Herrera, F.; Pino González, M. S. *Tetrahedron* **1986**, 42, 6033-6038.
¹²³ Borchering, D. R.; Narayanan, S.; Hasobe, M.; McKee, J. G.; Keller, B. T.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1729-1738.
¹²⁴ Muray, E.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 388-396.
¹²⁵ Xu, Y.; Quian, L.; Ponstler, A. V.; McIntyre, T. M.; Prestwich, G. D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 43-49.
¹²⁶ Los compuestos de partida **1n**, **1ñ** y **2** fueron gentilmente proporcionados por el Dr. Francisco Sánchez Sancho (Instituto de Química Médica, CSIC).

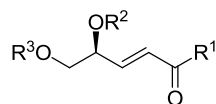
Los materiales de partida **1e**, **1i**,¹²⁷ **1j**,¹¹² **1k**,¹¹² **1ñ**¹²⁶ y **2**¹²⁶ se sintetizaron siguiendo procedimientos previamente descritos, a partir de los correspondientes derivados protegidos **1**, mediante desprotección del acetal seguido de protección selectiva de los grupos hidroxilo (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis de los materiales de partida **1e**, **1i**, **1j**, **1k**, **1ñ** y **2**

3.2. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS A LOS MATERIALES DE PARTIDA 1

A. ADICIÓN CONJUGADA A CETONAS α,β -INSATURADAS SUSTITUIDAS POR OXÍGENO EN LAS POSICIONES γ Y δ



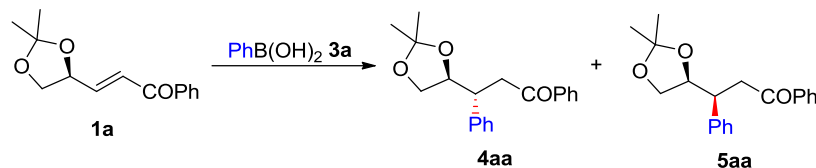
Comenzamos nuestro estudio explorando diferentes sistemas catalíticos de paladio que habían demostrado ser eficientes en la adición conjugada de ácidos arilborónicos a otros compuestos α,β -insaturados.¹²⁸ Para ello, consideramos como modelo la adición del ácido fenilborónico **3a** a la cetona **1a** (Tabla 1).

De acuerdo con lo indicado en la Tabla 1, todos los catalizadores catiónicos de Pd(II) empleados en esta transformación fueron eficaces en la reacción de adición conjugada, si bien la diastereoselectividad observada en el proceso resultó moderada (Tabla 1, entradas 1 - 5).

¹²⁷ Smith, III, A. B.; Kim, D.-S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3247-3250.

¹²⁸ (a) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Pd(OCOCF₃)₂ véase, por ejemplo: Gini, F.; Hessen, B.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5309-5312. (b) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Pd(OAc)₂ véase, por ejemplo: Lin, S.; Lu, X. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2546-2539. (c) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Pd₂(dba)₃ véase, por ejemplo: Yamamoto, T.; Iizuka, M.; Takenaka, H.; Ohta, T.; Ito, I. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1325-1332.

Tabla 1. Adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** al compuesto **1a**: Catálisis con paladio(II).^a



Entrada	Catalizador (% mol)	Aditivos (eq.)	Disolvente	T ^a (°C)	Rto (%), ^b 4aa:5aa ^c
1	Pd(OCOCF ₃) ₂ (10)	dppben (0.1) HBF ₄ (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	t.a.	80, 70:30
2	Pd(OCOCF ₃) ₂ (10)	dpp(ethy) (0.1) HBF ₄ (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	t.a.	50, 70:30
3	Pd(OAc) ₂ (5)	bpy (0.06 eq)	MeOH	80	70, 60:40
4	Pd(OAc) ₂ (5.9)	P(OPh) ₃ (0.05) CsCO ₃ (1.66)	DMF	75	80, 70:30
5	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (2.5)	PPh ₃ (0.05) Cs ₂ CO ₃ (1.0)	Tolueno	80	85, 80:20
6	Cat. Bedford 6 (5)	K ₃ PO ₄ (1.0)	Tolueno	t.a.	95, 90:10
7	Cat. Bedford 6 (5)	K ₃ PO ₄ (1.0)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	90, 90:10
8	Cat. Bedford 6 (5)	K ₃ PO ₄ (1.0)	THF	t.a.	60, 80:20
9	Cat. Bedford 6 (5)	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	Tolueno	t.a.	95, 90:10
10	Cat. Bedford 6 (5)	KF (1.0)	Tolueno	t.a.	90, 90:10

a) Las reacciones se llevaron a cabo durante 18 h.

b) Rendimiento conjunto de los compuestos **4aa** y **5aa** después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

c) Relación determinada por integración de las señales en el espectro de ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) del crudo de reacción. Señales clave δ (ppm): **4aa**, dt, 4.32; **5aa**, ddd, 4.42.

Dado que los catalizadores tipo paladaciclo han demostrado ser altamente eficaces en las reacciones de adición conjugada a cetonas α,β-insaturadas, minimizando los procesos de eliminación reductiva y de β-eliminación,¹²⁹ decidimos emplear como catalizador de la reacción el paladaciclo desarrollado por Bedford y colaboradores **6** (Figura 5).¹³⁰ Este catalizador permitió obtener el producto de adición conjugada con rendimientos excelentes y una relación diastereomérica **4aa:5aa** 90:10, siendo el aducto *anti* **4aa** el producto mayoritario (Tabla 1, entradas 6 - 10).

¹²⁹ Véase, por ejemplo, la referencia 59 y (a) Liao, Y.-X.; Xing, C.-H.; He, P.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2509-2512. (b) Suzuma, Y.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 470-471. (c) He, P.; Lu, Y.; Hu, Q.-S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5283-5288.

¹³⁰ Véase la referencia 60 y adicionalmente: Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Noelle S. P.; Lawrence, S. E. *Chem. Commun.* **1998**, 2095-2096.

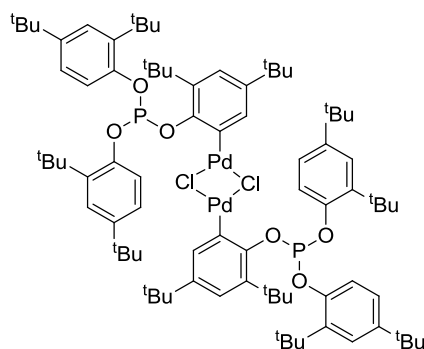


Figura 5. Catalizador de Bedford **6**

La estereoquímica de los productos obtenidos se determinó por comparación con los datos previamente descritos para las adiciones conjugadas de magnesianos y organolíticos, entre otros, a este tipo de sistemas.¹³¹ En todos los ejemplos encontrados en la bibliografía, los espectros ¹H RMN de los isómeros *anti* y *sin* muestran diferencias en el desplazamiento del H del resto O-CH₂-CH-O apareciendo éste siempre ligeramente más desapantallado en el espectro del isómero *sin*. Así, por ejemplo, Matsuo describió la adición conjugada de 4-metoxifenil-litio a la cetona **1c** (Véase a continuación Tabla 2, entrada 2), obteniendo una mezcla de isómeros *anti:sin* 4:1 que fueron separados mediante cromatografía.¹³² Los datos del espectro de ¹H RMN para el isómero *anti* muestran el H del resto O-CH₂-CH-O como un td a 4.26 ppm. Por su parte, el espectro del isómero *sin* muestra ese mismo H más desapantallado, a 4.36 ppm como un ddd. En la adición del ácido fenilborónico a esa misma cetona (Tabla 2, entrada 2) se obtuvieron los isómeros **4ca/5ca** como una mezcla de isómeros 90:10 que también fueron separados mediante cromatografía (Véase el apartado 5: Parte experimental). En el espectro ¹H RMN del compuesto **4ca** el H del resto O-CH₂-CH-O aparece a 4.32 ppm como un dt con constantes de acoplamiento *J* = 9.0 Hz y *J* = 6.3 Hz, mientras que en el espectro del compuesto **5ca** el mismo H aparece a 4.39 ppm como un ddd con constantes de acoplamiento *J* = 10.4 Hz, *J* = 6.2 Hz y *J* = 4.1 Hz, siendo, por tanto, este último el isómero *sin*.

Una vez seleccionado el catalizador óptimo para el proceso (paladaciclo **6**), decidimos estudiar la reacción con otras cetonas variando algunos rasgos estructurales con respecto a la cetona **1a**. Los resultados se recogen en la Tabla 2.

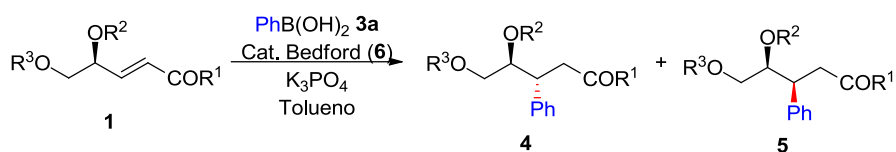
La reacción también tuvo lugar al emplear como sustrato de partida la metilcetona **1b** si bien la diastereoselectividad fue ligeramente menor (Tabla 2, entrada 1). Al variar la protección de los átomos de oxígeno en la fenilcetona de partida se observaron cambios en la diastereoselectividad. Así, mientras que al emplear la cetona **1c** como material de partida el resultado fue similar al obtenido previamente para la cetona **1a** (Tabla 2, entrada 2), al emplear la cetona **1d**, en la que el acetal es un anillo de 6 miembros, la

¹³¹ (a) Gottumukkala, A. L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3091-3095. (b) Han, G.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4281-4283. (c) Leonard, J.; Mohialdin, S.; Reed, D.; Ryan, G.; Swain, P. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12843-12858. (d) Leonard, J.; Mohialdin, S.; Reed, D.; Jones, M. F. Synlett, **1992**, 741-742.

¹³² Matsuo, K.; Ono, Y.; Seki, A.; Kuwajima, H.; Nishiwaki, K. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2553-2560.

diastereoselectividad observada fue ligeramente inferior (Tabla 2, entrada 3). Por último, al emplear la cetona **1e**, en la que los átomos de oxígeno no están protegidos formando un acetal, la diastereoselectividad disminuyó (70:30) si bien el producto *anti* seguía siendo el isómero mayoritario (Tabla 2, entrada 4). Finalmente, se sintetizó la cetona **1f** con el objetivo de evaluar la competencia entre la adición 1,4- y 1,6¹³³ en este tipo de sistemas (Tabla 2, entrada 5). El único producto observado fue el producto de adición 1,4 como mezcla de diastereoméros 1:1. Obviamente, la distancia al centro estereogénico preexistente es la razón de la pérdida de diastereoselectividad.

Tabla 2. Adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** a diferentes cetonas **1** catalizadas por el compuesto **6**.^a



Entrada	1	Rto (%), ^b proporción 4:5 ^c
1	 1b ,	96, 4ba/5ba 85:15
2	 1c ,	78, 4ca/5ca 90:10
3	 1d ,	95, 4da/5da 85:15
4	 1e ,	77, 4ea/5ea 70:30
5	 1f ,	 88, 4fa/5fa 50:50

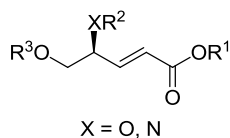
a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 18 h.

b) Rendimiento conjunto de los compuestos **4** y **5** después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

c) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz).

¹³³ (a) Csáký, A. G.; De la Herrán, G.; Murcia, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4080-4102. (b) De la Herrán, G.; Csáký, A. G. *Synlett* **2009**, 585-588. (c) De la Herrán G.; Murcia C.; Csáký A. G.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5629-5632.

B. ADICIÓN CONJUGADA A ÉSTERES α,β -INSATURADOS SUSTITUIDOS CON OXÍGENO O NITRÓGENO EN POSICIÓN γ Y OXÍGENO EN POSICIÓN δ



Una vez encontrado el sistema catalítico capaz de llevar a cabo esta transformación en cetonas (paladaciclo **6**), decidimos explorar la reacción en ésteres α,β -insaturados que, como se ha indicado anteriormente, son menos reactivos que la cetonas en la reacción de adición conjugada. Se seleccionaron como materiales de partida ésteres con los átomos de oxígeno de las posiciones γ y δ diferentemente protegidos y se adicionaron diferentes ácidos arilborónicos **3**. Los resultados se recogen en la Tabla 3.

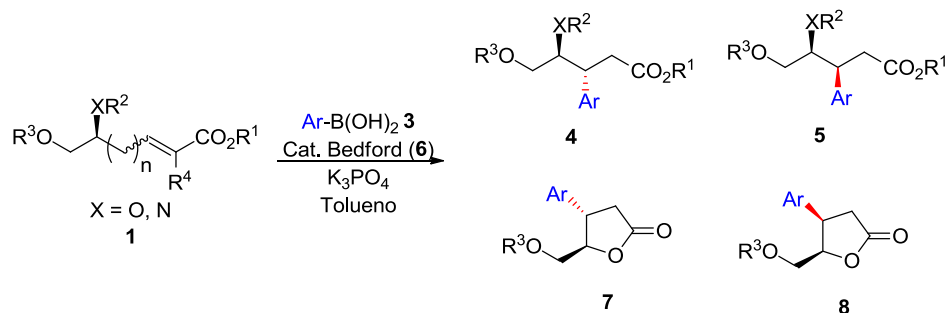
Los ésteres **1g** y **1h** son sustratos que se han empleado como materiales de partida en la adición conjugada de arilcupratos, y los productos de estas reacciones se han empleado como intermedios en la síntesis de otros productos de interés.¹³⁴ Por tanto, se comenzó a explorar la reacción de estos compuestos con el ácido fenilborónico **3a** usando el catalizador **6** en presencia de K_3PO_4 (Tabla 3, entradas 1 y 2). Ambos materiales de partida se diferencian en la estereoquímica del doble enlace C=C si bien los resultados obtenidos en ambos casos fueron similares.¹³⁵ Este resultado puede ser entendido si se considera que antes de la adición se produce una isomerización *Z-E* del doble enlace por acción del catalizador. Los ésteres **1i** y **1j**, ambos con el grupo OH no protegido en posición γ (Tabla 3, entradas 3 – 7), constituyen interesantes sustratos para la adición conjugada de ácidos borónicos ya que los grupos OH no suelen ser compatibles con las reacciones de adición conjugada más tradicionales como, por ejemplo, las adiciones de organocupratos.¹³⁶

¹³⁴ Véase, por ejemplo: (e) Kireev, A. S.; Nadein, O. N.; Agustin, V. J.; Bush, N. E.; Evidente, A.; Manpadi, M.; Ogasawara, M. A.; Rastogi, S. K.; Rogelj, S.; Shors, S. T.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5694-5707. (b) Manpadi, M.; Kornienko, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4433-4437. (c) Han, G.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4281-4283. (d) Reichard, G. A.; Ball, Z. T.; Aslanian, R.; Anthes, J. C.; Shiha, N.-Y.; Piwinskia, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2329-2332. (e) Hanessian, S.; Ma, J.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4627-4630.

¹³⁵ Este resultado también ha sido observado en las adiciones conjugadas de cupratos a ésteres α,β -insaturados γ -oxosustituidos con estereoquímicas *cis* y *trans*, véase, por ejemplo: (a) Hanessian, S.; Yun, H.; Hou, Y.; Tintelnot-Blomley, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6746-6756. (b) Yamamoto, K.; Ogura, H.; Jukuta, J.-i.; Inoue, H.; Hamada, K.; Sugiyama, Y.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4449-4458. (c) Horita, K.; Hachiya, S.; Ogihara, K.; Yoshida, Y.; Nagasawa, M.; Yonemitsu, O. *Heterocycles* **1996**, *42*, 99-104. (d) Nilsson, K.; Ullenius, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13173-13180. (e) Roush, W. R.; Michaelides, M. R.; Tai, D. F.; Lesur, B. M.; Chong, W. K. M.; Harris, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2984-2995. (f) Roush, W. R.; Lesur, B. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2231-2234.

¹³⁶ Para adiciones conjugadas de magnesianos y organolíticos a sistemas de cadena abierta con grupos OH libres, véase: (a) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763-7772. (b) Fleming, F. F.; Zhang, Z.; Wang, Q.; Steward, O. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1126-1129. (c) Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035-2078. (d) Fleming, F. F.; Wang, Q.; Steward, O. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4235-4238.

Tabla 3. Adición conjugada de diferentes ácidos arilborónicos **3** a diferentes ésteres **1** catalizadas por el compuesto **6**.^a



Entrada	1	3 , Ar	Rto (%), ^b proporción 4:5 ó 7:8 ^c
1	1g ,	3a , Ph	88, 4ga/5ga 90:10
2	1h ,	3a , Ph	86, 4ga/5ga 90:10
3	1i ,	3a , Ph	76, 7ia/8ia 70:30
4	1i ,	3b , $pCF_3-C_6H_4$	80, 7ib/8ib 75:25
5	1j ,	3a , Ph	70, 7ja
6	1j ,	3c , $pF-C_6H_4$	70, 7jc
7	1j ,	3d , $pMeO-C_6H_4$	75, 7jd
8	1k ,	3a , Ph	20, 4ka/5ka 50:50
9	1l ,	3a , Ph	- ^d
10	1m ,	3a , Ph	70, 4ma/5ma 60:40
11	1n ,	3a , Ph	98, 4na/5na 15:85
12	1ñ ,	3a , Ph	40, 4ñb/5ñb 20:80

a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 18 h.

b) Rendimiento conjunto de los compuestos obtenidos después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

c) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz).

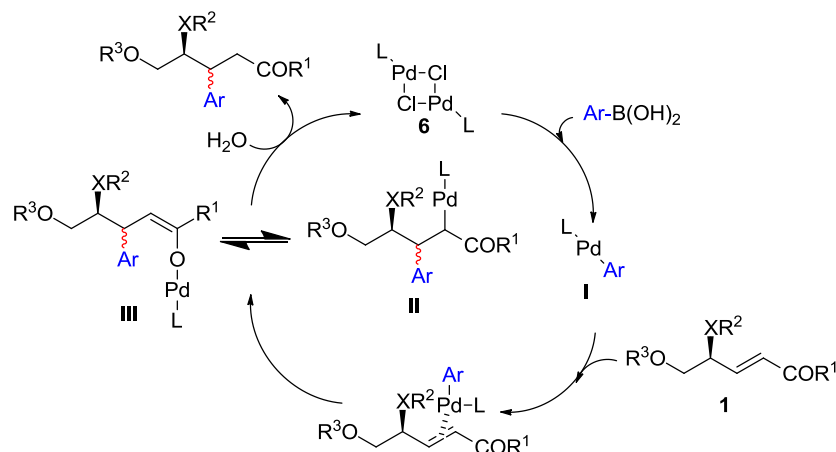
d) Se recuperó el material de partida inalterado.

El compuesto **1i**, con ambos grupos OH no protegidos, se hizo reaccionar con los ácidos borónicos **3a** y **3b** (Tabla 3, entradas 3 y 4) permitiendo obtener en este caso las lactonas **7** y **8**, resultantes de la ciclación *in situ* de los correspondientes hidroxiésteres de cadena abierta, que no fueron aislados. La diastereoselectividad observada para este sustrato fue bastante pobre y notablemente inferior a la observada bajo catálisis de Rh(I).¹¹² Por el contrario, la reacción del ácido fenilborónico **3a** con el éster **1j**, que tiene el grupo OH de la posición δ protegido con un grupo voluminoso, permitió obtener únicamente la lactona *trans* **7ja** (Tabla 3, entrada 5) con muy buen rendimiento. El mismo resultado se observó al hacer reaccionar el éster **1j** con los ácidos borónicos **3c** y **3d** con sustituyentes electroaceptores y electrodonadores (Tabla 3, entradas 6 y 7). Este resultado es similar al descrito previamente empleando Rh(I).¹¹² A continuación estudiamos la reacción en el sustrato **1k** que tiene ambos grupos OH protegidos con grupos voluminosos (Tabla 3, entrada 8). En este caso, el material de partida apenas reaccionó y la diastereoselectividad fue nula. A continuación se llevó a cabo la reacción con el éster sustituido en el carbono α **1l**, sin observar conversión del material de partida (Tabla 3, entrada 9). Con el objetivo de estudiar la inducción asimétrica 1,3 en este tipo de sistemas, se sintetizó el éster **1m** (Tabla 3, entrada 10) y, aunque la reacción tuvo lugar, la distereoselectividad observada fue muy pobre (60:40).

Finalmente, decidimos estudiar la influencia de la presencia de un átomo de nitrógeno en la posición γ del éster de partida (Tabla 3, entradas 11 y 12). Así, se hizo reaccionar el éster **1n** con el ácido fenilborónico **3a** obteniendo el producto de adición conjugada con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos similares a los observados con los ésteres análogos sustituidos con oxígeno en posición γ , si bien en este caso el diastereoisómero mayoritario fue el diastereoisómero *sin*.¹³⁷ Al emplear como sustrato de partida el éster **1ñ**, la conversión del material de partida fue moderada (40%) siendo de nuevo el diastereómero *sin* mayoritario. Es de destacar, que al igual que en el caso de las adiciones conjugadas a las cetonas, en este caso tampoco observamos la formación de los productos de la reacción de Heck.

El curso de reacción propuesto para esta transformación se muestra en el Esquema 36. Los ácidos arilborónicos **3** experimentan una reacción de transmetalación con el catalizador **6** en presencia de base. La elevada reactividad del enlace Pd-Ar generado es debida a la alta nucleofilia del grupo arilo en las especies diorganopaladio (**I**), ricas en electrones. La inserción del compuesto α,β -insaturado en el enlace Ar-Pd del paladaciclo **I** genera las especies **II** y **III**, que permiten obtener el producto de adición conjugada mediante posterior hidrólisis.

¹³⁷ Las adiciones conjugadas de cupratos a ésteres α,β -insaturados γ -aminosustituidos generalmente tienen lugar con diastereoselectividad *sin*. Véase, por ejemplo: (a) Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2136-2157. (b) Flamant-Robin, C.; Wang, Q.; Sasaki, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8483-8484. (c) Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7477-7480. (d) Hanessian, S.; Sumi, K. *Synthesis* **1991**, 1083-1089.



Esquema 36. Curso de reacción propuesto de las reacciones de adición conjugada de ácidos arilborónicos catalizadas por el paladaciclo 6

La estereoquímica en las reacciones de adición conjugada de reactivos organometálicos a ésteres α,β -insaturados con un resto alcoxi en posición γ ha sido estudiada por bastantes grupos de investigación.¹³⁸ La diastereoselectividad observada en estas transformaciones depende tanto del sustrato como de los reactivos empleados. En general, la quelación con el oxígeno controla las adiciones de organolíticos y magnesianos, lo que permite obtener los aductos *sin* con elevada selectividad. Por el contrario, las adiciones de cupratos permiten obtener los aductos *anti* como productos mayoritarios de la reacción debido a que tienen un poder de quelación menor que organolíticos y magnesianos. En nuestro caso, en todos los ejemplos estudiados, el isómero mayoritario fue el aducto 4 *anti*,¹³⁹ lo que sugiere que, en este caso, no existe quelación con el oxígeno de la posición γ .

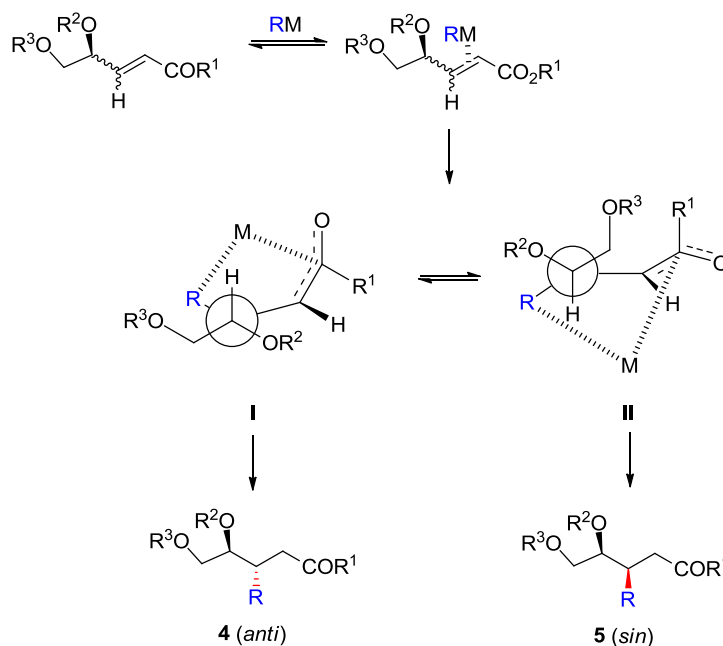
El resultado estereoquímico en estas adiciones puede justificarse analizando los efectos estéricos y electrónicos en los estados de transición que conducen a la formación del enlace C-C (**I** y **II**) (Esquema 37). Ambos estados de transición minimizan las interacciones estéricas del metal con los grupos OR^2 y CH_2OR^3 .¹⁴⁰ El modelo **I**, que permite obtener el aducto *anti*, está estéricamente desestabilizado por una interacción $A^{1,3}$ entre el H en posición α y el grupo OR^2 , mientras que el modelo **II**, que permite generar los aductos *sin*, está desestabilizado por una interacción $A^{1,3}$ entre el H en

¹³⁸ (a) Powell, S. A.; Tenenbaum, J. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12648-12649. (b) Stoncius, A.; Mast, C. A.; Sewald, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3849-3853. (c) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-1223. (d) Ha, H.-J.; Yoon, K.-N.; Lee, S.-Y.; Park, Y.-S.; Lim, M.-S.; Yim, Y.-G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8062-8066. (e) Nilsson, K.; Ullenius, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13173-13180. (f) Reissig, H.-U.; Angert, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6280-6285. (g) Yamamoto, Y.; Chounan, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652-7660. (h) Nemoto, H.; Ando, M.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6205-6208. (i) Roush, W. R.; Michaelides, M. R.; Tai, D. F.; Lesur, B. M.; Chong, W. K. M.; Harris, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2984-2995. (j) Ziegler, F. E.; Gilligan, P. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3874-3880.

¹³⁹ La estereoquímica de los productos obtenidos ha sido determinada previamente en las adiciones de ácidos borónicos catalizadas por Rh(I) a estos materiales de partida. Véase referencia 112.

¹⁴⁰ Modelos similares se han utilizado para interpretar las reacciones de adición de otros nucleófilos a ésteres α,β -insaturados con un sustituyente OH en posición γ . Véase: Kireev, A. S.; Manpadi, M.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2630-2640 y referencias citadas.

posición α y el grupo CH_2OR^3 . Desde el punto de vista del ataque, en el estado de transición que conduce al modelo **I** la aproximación del nucleófilo se produce en disposición antiperiplanar al orbital σ^* de más baja energía de los enlaces $\text{C}_\gamma\text{-X}$ ($\text{X} = \text{OR}^2$), lo cual no ocurre en el estado de transición que conduce al modelo **II** ($\text{X} = \text{CH}_2\text{OR}^3$). Por tanto, el estado de transición **I** permite una mejor interacción del orbital σ del enlace $\text{C}_\beta\text{-R}$ que se está formando con el orbital σ^* del enlace $\text{C}_\gamma\text{-X}$. Este tipo de interacción permite justificar la formación de los isómeros *anti* **4** como productos mayoritarios de la reacción.

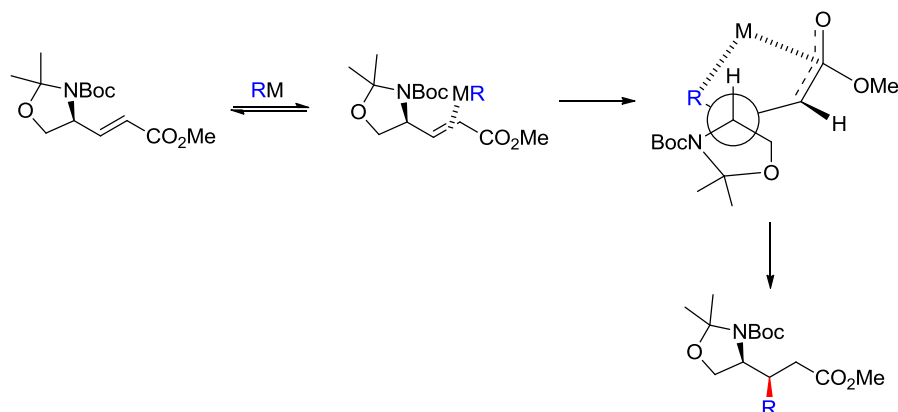


Esquema 37. Curso estereoquímico de las reacciones de adición conjugada de ácidos arilborónicos a ésteres α,β -insaturados γ -alcoxisustituidos

La estereoquímica de las adiciones conjugadas de fenilo al éster α,β -insaturado **1n** también ha sido considerada por varios grupos de investigación.¹⁴¹ En este caso, se observó la estereoquímica contraria a la observada con los ésteres α,β -insaturados con un resto alcoxi en posición γ , lo que puede ser explicado empleando modelos similares para el estado de transición y predominio del control estérico (Esquema 38). La conformación de menor energía para el estado de transición sitúa al grupo amino (el

¹⁴¹ (a) Rastogi, S. K.; Kornienko, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 3170-3178. (b) Kumar, S.; Flamant-Robin, C.; Wang, Q.; Chiaroni, A.; Sasaki, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5946-5953. (c) Liu, F.; Hu, T.-S.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4971-4981. (d) Flamant-Robin, C.; Wang, Q.; Chiaroni, A.; Sasaki, N. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10475-10484. (e) Hanessian, S.; Demont, E.; van Otterlo, W. A. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4999-5003. (f) Jako, I.; Uiber, P.; Mann, A.; Taddei, M.; Wermuth, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1011-1014.

más voluminoso)¹⁴² en disposición *anti* con respecto al enlace C $_{\alpha}$ - β lo que justifica la obtención del aducto *sin*.¹⁴³



Esquema 38. Curso estereoquímico para las adiciones conjugadas a ésteres α,β -insaturados γ -aminosustituidos

Al comparar los resultados obtenidos para los diferentes ésteres se observó la influencia del grupo hidroxilo de la posición δ en la estereoselectividad de la reacción: Cuando este grupo está protegido, se obtuvo una buena diastereoselectividad, mientras que al estar presente como un grupo hidroxilo no protegido, como en el éster **1i**, la diastereoselectividad fue inferior. Con el objetivo de mejorar este resultado, se decidió probar un procedimiento alternativo para la adición de ácidos arilborónicos **3** a este sustrato de partida. El método consistió en generar *in situ* el éster borónico del producto de partida **1i**,¹⁴⁴ a modo de grupo protector. Una vez formado, se adicionaron el catalizador de Bedford **6** y la base, de manera que la adición conjugada tenga lugar de manera intramolecular. Ello ha permitido obtener la correspondiente lactona con una mejor diastereoselectividad. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Al generar previamente el éster borónico con el ácido fenilborónico **3a** (Tabla 4, entrada 1) no se observó variación en el rendimiento de la reacción si bien la diastereoselectividad aumentó desde 70:30 (Tabla 3, entrada 3) hasta 90:10, siendo de nuevo el aducto *trans* el producto mayoritario. Este procedimiento fue aplicado también en la adición conjugada de ácidos arilborónicos con sustituyentes electroaceptores (Tabla 4, entradas 2 - 4) y electrodonadores (Tabla 4, entrada 5) obteniendo buenas diastereoselectividades en las lactonas finales, y permitiendo la presencia simultánea de varios grupos electrodonadores en el anillo aromático del ácido arilborónico (Tabla 4, entradas 6 y 7). Por otra parte, al emplear un ácido borónico con impedimento estérico

¹⁴² Los grupos amino son considerados más voluminosos que los grupos éter. Por ejemplo, los valores de energía libre conformacional A para los grupos -OMe y -NMe₂ son 2.13-3.14 y 6.4-10.0 KJ/mol, respectivamente. Para el grupo OH son 0.6-1.0 Kcal/mol, mientras que para el grupo NH₂ varían entre 1.3-1.7 Kcal/mol. Véase: Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds* Wiley-Interscience, **1994**.

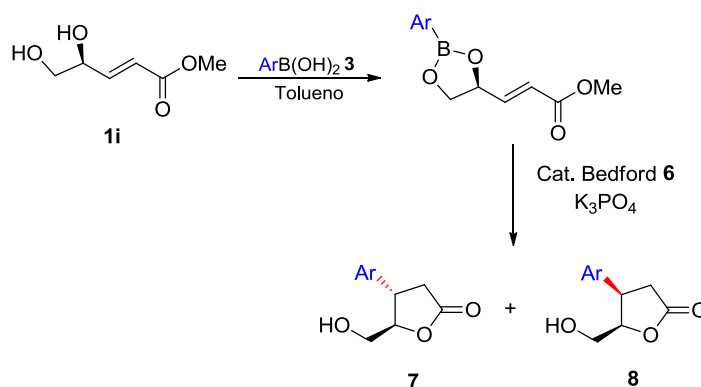
¹⁴³ Reetz, M. T.; Rohrig, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1706-1709.

¹⁴⁴ Para la generación de ésteres borónicos a partir de dioles, véase: Evans, D. E.; Polniaszek, R. P.; DeVries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7613-7630.

en posición *orto* (Tabla 4, entrada 8), no se observó la formación del éster borónico intermedio.

Este procedimiento alternativo, además de mejorar la estereoselectividad, minimiza el empleo de grupos protectores en la síntesis de las lactonas **7** y **8**, e iguala los resultados previamente descritos empleando catálisis de Rh(I).¹¹²

Tabla 4. Adición conjugada de diferentes ácidos arilborónicos **3** al éster **1i** catalizada por el compuesto **6**.^a



Entrada	3, Ar	Rto (%), ^b proporción 7:8 ^c
1	3a , Ph	74, 7ia/8ia 90:10
2	3b , <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄	66, 7ib/8ib 90:10
3	3c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄	69, 7ic/8ic 90:10
4	3e , <i>p</i> Br-C ₆ H ₄	65, 7ie/8ie 90:10
5	3d , <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄	80, 7id/8id 90:10
6	3f , 3,4-diMeO-C ₆ H ₃	78, 7if/8if 90:10
7	3g , 3,4,5-triMeO-C ₆ H ₂	76, 7ig/8ig 85:15
8	3h , 2-MeO-C ₆ H ₄	- ^d

a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 18 h.

b) Rendimiento conjunto de los compuestos obtenidos después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

c) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz).

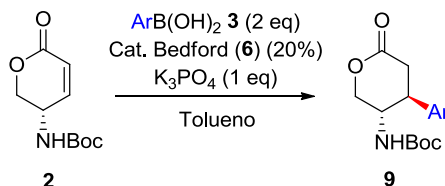
d) No se observó la formación del éster borónico.

3.3. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS A LA LACTONA 2

Una vez estudiada esta transformación en compuestos de cadena abierta, decidimos validar este procedimiento en compuestos cíclicos. Como se ha indicado en la introducción del capítulo, la inducción asimétrica 1,2 en lactonas sustituidas con grupos hidroxilo en posición γ ha sido estudiada en las adiciones de ácidos borónicos. Sin embargo, la presencia de grupos NH en posición γ se ha considerado en menor

extensión. Por ello, seleccionamos la lactona **2** como material de partida. En la Tabla 5 están resumidas las adiciones conjugadas de distintos ácidos arilborónicos catalizadas por el paladaciclo **6**.

Tabla 5. Adición conjugada de diferentes ácidos arilborónicos **3** a la lactona **2** catalizadas por el compuesto **6**.^a



Entrada	3 , Ar	Rto (%), ^b
1	3a , Ph	9a (96)
2	3b , <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄	9b (71)
3	3c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄	9c (84)
4	3d , <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄	9d (96)
5	3h , 2-MeO-C ₆ H ₄	9h (99)
6	3i , 2-F-C ₆ H ₄	9i (85)
7	3j , 2-Br-C ₆ H ₄	9j (84)
8	3k , 3,4-diCl-C ₆ H ₃	9k (20)
9	3l , 2,6-diF-C ₆ H ₃	9l (0)
10	3m , 2-CHO-C ₆ H ₄	9m (0)
11	3n , 2-CO ₂ Et-C ₆ H ₄	9n (0)
12	3ñ , 2-CH ₂ OH-C ₆ H ₄	9ñ (67)

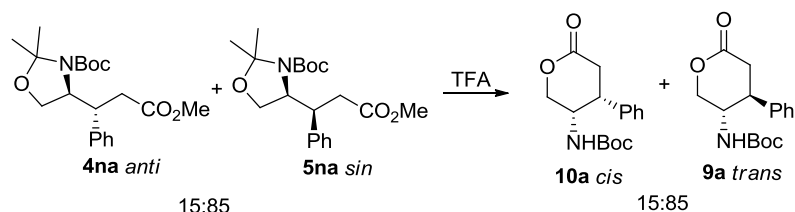
a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 48 h.

b) Rendimiento de los compuestos **9** después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

La adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** a la lactona **2** catalizada por el paladaciclo **6** permitió obtener únicamente el producto de adición *trans* **9** con excelente rendimiento (Tabla 5, entrada 1). Este procedimiento puede aplicarse a ácidos borónicos con sustituyentes electroaceptores en el anillo aromático (Tabla 5, entradas 2 y 3) y electrodonadores (Tabla 5, entrada 4), tolerando también la sustitución en posición *orto* (Tabla 5, entradas 5 - 7). Por otra parte, cuando el anillo aromático del ácido borónico presenta dos sustituyentes electroaceptores la conversión del material de partida disminuyó muy significativamente (Tabla 5, entrada 8) o no tuvo lugar, recuperando el material de partida inalterado (Tabla 5, entrada 9). Las reacciones con los ésteres borónicos **3m** y **3n** (Tabla 5, entradas 10 y 11), sustituidos en posición *orto* con un aldehído y un grupo éster respectivamente, no tuvieron lugar. Por otra parte, cuando en esa misma posición hay un resto -CH₂OH (Tabla 5, entrada 12), se observó la

formación del producto **9ñ** en el crudo de reacción. Sin embargo no fue posible su aislamiento y purificación.

El espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) de los compuestos **9** muestra señales anchas, solapadas o como multipletes, impidiendo determinar la stereoquímica de estos compuestos por los valores de las constantes de acoplamiento. La stereoquímica en este tipo de sustratos se determinó entonces por comparación con los resultados obtenidos en la ciclación en medio ácido de la mezcla de los compuestos **4na/5na** 15:85 (Esquema 39). El compuesto mayoritario de la mezcla **5na** con stereoquímica *sin*, se desprotegió y cicló a la correspondiente lactona **9a** con stereoquímica *trans* en presencia de ácido trifluoroacético, mientras que el componente minoritario de la mezcla **4na** cicló a la correspondiente lactona **10a** *cis*. En los espectros de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) del crudo de reacción de la reacción de adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** a la lactona **2** únicamente se observó la formación de la lactona **9a**.



Esquema 39. Ciclación de los compuestos **4na** y **5na** a las lactonas **9a** y **10a**

A diferencia de los sustratos de cadena abierta sustituidos con un átomo de nitrógeno en posición γ , en los que se obtenía una mezcla en la que el isómero mayoritario era el producto *sin*, en el caso de la lactona **2** se observó la formación del diastereómero *trans* como único producto de la reacción. Este resultado se puede justificar por el impedimento estérico en la posición γ (NHBoc).

4. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha puesto a punto un procedimiento para llevar a cabo de manera estereoselectiva la reacción de adición conjugada de ácidos arilborónicos a cetonas y ésteres α,β -insaturados sustituidos con un átomo de oxígeno o nitrógeno en posición γ y un resto oxigenado en posición δ . Las reacciones de adición conjugada a estos compuestos acíclicos tuvieron lugar con buena diastereoselectividad (inducción asimétrica 1,2) obteniendo el isómero *anti* como producto mayoritario cuando el átomo en posición γ era un oxígeno, y *sin* si era un sustituyente nitrogenado el que ocupaba dicha posición. En ningún caso se observó la formación de los correspondientes productos de la reacción de Heck.

El átomo de oxígeno en posición δ jugó un papel importante en la estereoselectividad de la reacción, y los mejores resultados se obtuvieron cuando éste estaba sustituido con grupos voluminosos. Para mejorar los resultados obtenidos en la inducción asimétrica 1,2, cuando el grupo OH en posición δ no estaba protegido, se diseñó un procedimiento

alternativo consistente en la generación previa del correspondiente éster borónico del sustrato de partida, seguida de la adición del catalizador y la base. Este procedimiento permitió obtener las correspondientes lactonas con mejor diastereoselectividad, igualando los resultados previamente descritos utilizando catálisis de Rh(I).

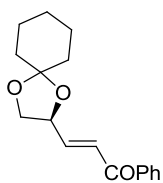
Finalmente, la adición conjugada de ácidos arilborónicos catalizada por el paladaciclo **6** a la lactona **2** con un sustituyente nitrogenado en posición γ , ha permitido obtener los correspondientes productos de adición conjugada como un único diastereoisómero (*trans*) con rendimientos excelentes. La reacción es compatible con la presencia de grupos electroaceptores y electrodonadores en el anillo aromático del ácido borónico, y con la presencia de sustituyentes en posición *orto*.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos y catalizadores empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

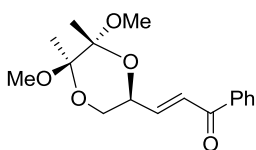
Síntesis de 1c:



Una disolución de D-manitol (5.0 g, 27 mmol), ciclohexanona (8.4 mL, 81 mmol), ortoformiato de trietilo (4.5 mL, 27 mmol) y BF_3OEt_2 (0.3 mL, 2.7 mmol) en DMSO anhidro (11 mL) se agitó a t.a. durante 13 h. La mezcla se adicionó sobre 20 mL de una disolución acuosa de NaHCO_3 10% a 0°C. Se extrajo con Et_2O (3 x 15 mL) y los extractos orgánicos secaron sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en 100 mL de Et_2O y se adicionó una disolución de NaIO_4 (7.3 g, 34 mmol) y Bu_4NF (0.22 mL, 0.7 mmol) en 6.0 mL de H_2O , y la mezcla se mantuvo con agitación durante 4 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío obteniendo 8.6 g (87%) de (*R*)-1,4-dioxespiro[4.5]decan-2-carboxaldehído como un aceite. A una disolución de este aldehído (1.0 g, 6 mmol) en 11 mL de THF se adicionó (benzoilmetilén)trifenilfosforano (2.67 mg, 7 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 9 h y cuando alcanzó t.a. se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano/ AcOEt 9:1) obteniendo 1.3 g (76%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91-7.98 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.54-7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.44-7.52 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.20 (dd, $J = 15.4$, $J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 6.97 (dd, $J = 15.4$, $J = 5.4$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 4.75-4.84 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.23 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.73 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.35-1.77 (m, 10H, 5CH_2) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 190.4 ($\text{C}=\text{O}$), 145.1 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 137.7 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 126.0 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 111.1 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$), 75.3 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 68.7 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 36.2 (CH_2), 35.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.1 (CH_2), 24.0 (CH_2) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3059, 3022, 2987, 1723, 1421, 1260 cm^{-1} . **MS** m/z 273 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (272.34): Calculado C: 74.97, H: 7.40. Encontrado C: 75.08, H: 7.38.

Síntesis de 1d:

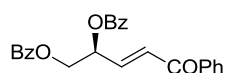


Una disolución de D-manitol (6.2 g, 33.8 mmol), 2,3-butanona (6 mL, 68 mmol), ortoformiato de trietilo (1.0 mL, 146 mmol) y BF_3OEt_2 (0.6 mL, 0.5 mmol) en MeOH (35 mL) se agitó a t.a. durante 5 h. A la mezcla se adicionó Et_3N (0.8 mL) y se evaporó a vacío. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (150 mL) y fue lavado con NaCl (30

mL) y H₂O (30 mL). Los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite rojo resultante se redisolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se adicionó una disolución saturada de NaHCO₃ (60 mL) y NaIO₄ (5.1 g, 22 mmol) poco a poco manteniendo la temperatura por debajo de 35°C con un baño de hielo. Se agitó durante la noche a t.a. y se adicionó MgSO₄ (12.5 mmol) agitándose durante 20 min. más. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se disolvió en 100 mL de CH₂Cl₂ y se agitó otros 10 min. Se filtró y a los filtrados reunidos se adicionaron 2.5 eq. de Na₂S₂O₃ agitándose durante 30 min. Después de filtrar, las fases resultantes fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío obteniendo así el aldehído correspondiente. A una disolución de este aldehído (748.4 mg, 3.66 mmol) en 7.3 mL de THF se adicionó (benzoilmetilén)trifenilfosforano (1.53 g, 4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 9 h. Se enfrió posteriormente hasta t.a. y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3) obteniendo 574 mg (51%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.99 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.52-7.60 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.42-7.52 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.21 (dd, *J* = 15.5, *J* = 1.9 Hz, 1H, CH=CH-CO), 6.86 (dd, *J* = 15.5, *J* = 4.2, 1H, CH=CH-CO), 4.65-4.75 (m, 1H, CH-CH₂), 3.54-3.70 (m, 2H, CH-CH₂), 3.30 (s, 3H, OCH₃) 3.27 (s, 3H, OCH₃), 1.39 (s, 3H, C-CH₃), 1.37 (s, 3H, C-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 190.4 (C=O), 142.5 (CH-CH=CH), 137.7 (C_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 125.9 (CH-CH=CH), 67.5 (O-CH-CH₂), 62.4 (O-CH₂), 48.3 (OCH₃), 48.2 (OCH₃), 18.0 (C-CH₃), 17.7 (C-CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3060, 3025, 2988, 1722, 1421 cm⁻¹. **MS** m/z 307 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₂O₅ (306.35): Calculado C: 66.65, H: 7.24. Encontrado C: 66.74, H: 7.31.

Síntesis de 1e:

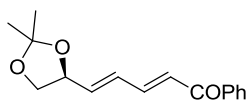


A una disolución de (*S,E*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-fenilpropenona (250 mg, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (1.8 mL) se adicionó anhídrido trifluoroacético (37 μL, 0.27 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a t.a. Pasado este tiempo, se adicionó Et₂O y se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃. Los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo el correspondiente diol (100 mg, 52%). El diol así obtenido se disolvió en 0.8 mL de CH₂Cl₂ y se adicionó cloruro de benzoilo (66 μL, 0.57 mmol), Et₃N (72 μL, 0.52 mmol) y DMAP (6.4 mg, 0.05 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se filtró a través de celita. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 9:1) obteniendo 60 mg (15%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07-8.14 (m, 2H, H_{Ar}), 7.99-8.07 (m, 2H, H_{Ar}), 7.88-7.95 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.38-7.66 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.25 (dd, *J* = 15.6, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH=CH-CO), 7.09 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH=CH-CO), 6.11-6.24 (m, 1H, CH-CH₂), 4.74 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH-CH₂), 4.64 (dd, *J* = 11.9, *J* = 6.5

Hz, 1H, CH-CH₂) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.0 (C=O), 166.2 (O-C=O), 165.6 (O-C=O), 140.8 (CH=CH-CO), 137.3 (C_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.8 (4CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH=CH-CO), 71.5 (O-CH), 64.8 (O-CH₂) ppm. IR (CHCl₃) ν 3061, 3022, 2989, 1721, 1428 cm⁻¹. MS m/z 401 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₅H₂₀O₅ (400.42): Calculado C: 74.99, H: 5.03. Encontrado C: 75.04, H: 5.00.

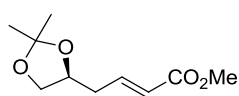
Síntesis de 1f:



A una disolución de (S,E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acrilaldehído (794 mg, 5.08 mmol) en 15 mL de THF se adicionó (benzoilmetilén)trifenilfosforano (2.1 g, 5.6 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 10 h dejándose luego enfriar hasta t.a. Tras evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3) obteniendo 935 mg (71%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90-7.98 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.52-7.61 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.34-7.52 (m, 3H, 2CH_{Ar} + CH=CH-CO), 7.00 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH=CH-CO), 6.57 (dd, J = 15.3, J = 11.1 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-CO), 6.17 (dd, J = 15.3, J = 6.7 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH-CO), 4.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CH-CH₂), 4.17 (dd, J = 8.2 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.46 (s, 3H, C-CH₃), 1.42 (s, 3H, C-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.7 (C=O), 143.3 (CH=CH-CO), 140.4 (CH=CH-CH=CH-CO), 138.0 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 130.7 (CH=CH-CO), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 126.5 (CH=CH-CH=CH-CO), 110.0 (Me-C-Me), 76.2 (O-CH), 69.4 (O-CH₂), 26.7 (C-CH₃), 26.0 (C-CH₃) ppm. IR (CHCl₃) ν 3058, 3024, 2988, 1282, 1721 cm⁻¹. MS m/z 259 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₁₈O₃ (258.31): Calculado C: 74.39, H: 7.02. Encontrado C: 74.48, H: 7.11.

Síntesis de 1m:



A una disolución de (S)-2-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (500 mg, 3.42 mmol) en 7.2 mL en CH₂Cl₂ anhidro se adicionó lentamente clorocromato de piridinio (885 mg, 4.10 mmol) y 750 mg de tamices moleculares de 4 Å. La suspensión se agitó vigorosamente durante la noche a t.a. y se adicionó una mezcla de Hexano/EtOAc 1:1 (6.2 mL) y se agitó durante 30 min. más. La suspensión negra resultante se filtró a través de sílice para eliminar el exceso de PCC y sus formas reducidas. Los disolventes orgánicos fueron evaporados a vacío obteniendo el (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acetaldehído (398 mg, 2.76 mmol, 81%) como un aceite incoloro. A una disolución de este aldehído (67 mg, 0.46 mmol) en 1.4 mL de THF se adicionó el correspondiente iluro de fósforo (170.9 mg, 0.51 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Cuando la mezcla alcanzó t.a., se concentró a vacío y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose 42 mg

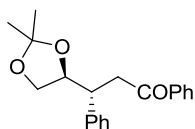
(46%) a partir del alcohol de un aceite amarillo que se identificó como el compuesto **1m**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (dt, $J = 15.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH-C=O), 5.91 (dt, $J = 15.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH=CH-C=O), 4.21 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, O-CH), 4.05 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH₂), 3.72 (s, 3H, COCH₃), 3.58 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, OCH₂), 2.35-2.57 (m, 2H, CH₂-CH=CH), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C=O), 144.2 (CH=CH-COMe), 123.6 (CH=CH-COMe), 109.5 (CH₃-C-CH₃), 74.3 (O-CH), 68.9 (O-CH₂), 51.7 (OCH₃), 36.6 (CH₂-CH=CH), 27.0 (CH₃), 25.7 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 2986, 1724 cm⁻¹. **MS** m/z 223 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₀H₁₆O₄ (200.23): Calculado C: 59.98, H: 8.05. Encontrado C: 60.08, H: 7.99.

5.2. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS A LOS MATERIALES DE PARTIDA 1

Procedimiento general: A una disolución del ácido borónico **3** (2 eq.) y el compuesto α,β -insaturado de partida **1** (1 eq.) en tolueno (4 mL/mmol) se adicionó el catalizador de Bedford **6** (5% mol) y K₃PO₄ (1 eq.) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó H₂O y los productos orgánicos fueron extraídos con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2).

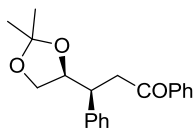
Síntesis de 4aa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.172 mmol) de **1a**, 41.9 mg (0.344 mmol) del ácido borónico **3a**, 36.5 mg (0.172 mmol) de K₃PO₄ y 13.5 mg (0.0086 mmol) del catalizador **6** en 0.7 mL de tolueno, se obtuvieron 43.2 mg (81%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.95 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.38-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 4.32 (dt, $J = 9.1$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, O-CH), 3.76 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH₂), 3.68 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH₂-COPh), 3.61 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, OCH₂), 3.36-3.53 (m, 2H, CH-Ph + CH₂-COPh), 1.44 (s, 3H, CH₃) 1.37 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 198.6 (C=O), 141.1 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 109.8 (Me-C-Me), 79.4 (O-CH), 68.5 (CH₂-O), 45.8 (CH-CH₂-CO), 42.4 (CH-CH₂-CO), 27.0 (CH₃), 25.8 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3024, 3020, 1674, 1489 cm⁻¹. **MS** m/z 333 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₂₀O₃ (310.39): Calculado C: 77.39, H: 7.14. Encontrado C: 77.51, H: 7.20.

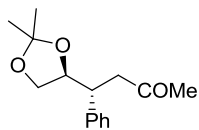
Síntesis de 5aa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.172 mmol) de **1a**, 41.9 mg (0.344 mmol) del ácido borónico **3a**, 36.5 mg (0.172 mmol) de K₃PO₄ y 13.5 mg (0.0086 mmol) del catalizador **6** en 0.7 mL de tolueno, se obtuvieron 4.8 mg (9%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92-7.98 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.50-7.58 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.40-7.48 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.18-7.32 (m, 5H, *H*_{Ar}), 4.42 (ddd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, O-CH), 3.95 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCH₂), 3.67 (ddd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 5.9 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, CH₂-COPh), 3.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.39-3.53 (m, 2H, CH-Ph + CH₂-COPh), 1.31 (s, 3H, CH₃) 1.27 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 198.5 (C=O), 140.2 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 109.2 (Me-C-Me), 78.2 (O-CH), 66.8 (CH₂-O), 42.6 (CH-CH₂-CO), 40.8 (CH-CH₂-CO), 26.4 (CH₃), 25.5 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3024, 3021, 1674, 1490 cm⁻¹. **MS** *m/z* 333 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₂₀O₃ (310.39): Calculado C: 77.39, H: 7.14. Encontrado C: 77.53, H: 7.21.

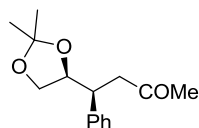
Síntesis de 4ba:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.235 mmol) de **1b**, 57.3 mg (0.47 mmol) del ácido borónico **3a**, 49.9 mg (0.235 mmol) de K₃PO₄ y 18.5 mg (0.012 mmol) del catalizador **6** en 0.9 mL de tolueno, se obtuvieron 47.8 mg (85%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.09-7.26 (m, 5H, *H*_{Ar}), 4.12 (dt, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, O-CH), 3.64 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCH₂), 3.48 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCH₂), 3.20 (td, *J* = 9.3 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH-Ph), 3.03 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH₂-COPh), 2.97 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH₂-COPh), 1.91 (s, 3H, CO-CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃) 1.27 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 207.3 (C=O), 140.9 (C_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 109.7 (Me-C-Me), 79.4 (O-CH), 68.4 (CH₂-O), 47.3 (CH-CH₂-CO), 45.8 (CH-CH₂-CO), 30.7 (COCH₃), 26.9 (CH₃), 25.8 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3023, 1687, 1499 cm⁻¹. **MS** *m/z* 249 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₁₅H₂₀O₃ (248.32): Calculado C: 72.55, H: 8.12. Encontrado C: 72.51, H: 8.20.

Síntesis de 5ba:

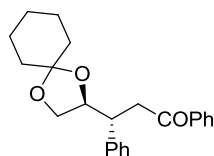


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.235 mmol) de **1b**, 57.3 mg (0.47 mmol) del ácido borónico **3a**, 49.9 mg (0.235 mmol) de K₃PO₄ y 18.5 mg (0.012 mmol) del catalizador **6** en 0.9 mL de tolueno, se obtuvieron 8.4 mg (11%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.10-7.27 (m, 5H, *H*_{Ar}), 4.11-4.26 (m, 1H, O-CH), 3.82 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCH₂), 3.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, OCH₂), 3.34-3.42 (m, 1H, CH-Ph), 2.79-2.93 (m, 2H, CH₂-COPh), 2.01 (s, 3H, CO-CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃)

1.21 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 207.1 ($\text{C}=\text{O}$), 139.9 (C_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 109.2 (Me-C-Me), 78.2 (O-CH), 66.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 45.6 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$), 42.5 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$), 30.7 (COCH_3), 26.4 (CH_3), 25.5 (CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3025, 1687, 1499 cm^{-1} . MS m/z 249 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (248.32): Calculado C: 72.55, H: 8.12. Encontrado C: 72.53, H: 8.19.

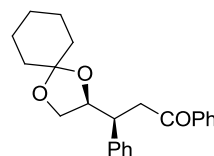
Síntesis de 4ca:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.147 mmol) de **1c**, 35.8 mg (0.294 mmol) del ácido borónico **3a**, 31.2 mg (0.147 mmol) de K_3PO_4 y 11.6 mg (0.0073 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 36.0 mg (70%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 4.32 (dt, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, O-CH), 3.67-3.80 (m, 2H, $\text{OCH}_2 + \text{CH}_2\text{-COPh}$), 3.60 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, OCH_2), 3.33-3.53 (m, 2H, $\text{CH-Ph} + \text{CH}_2\text{-COPh}$), 1.49-1.71 (m, 8H, 4CH_2), 1.31-1.46 (m, 2H, CH_2) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 198.7 ($\text{C}=\text{O}$), 141.2 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (4CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 110.3 ($\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 79.0 (O-CH), 68.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 46.1 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$), 42.5 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$), 36.6 (CH_2), 35.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.1 (CH_2), 24.0 (CH_2) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3024, 3021, 1674, 1489 cm^{-1} . MS m/z 373 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (350.45): Calculado C: 78.83, H: 7.48. Encontrado C: 78.99, H: 7.45.

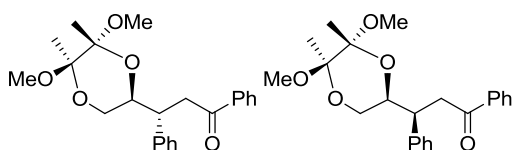
Síntesis de 5ca:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.147 mmol) de **1c**, 35.8 mg (0.294 mmol) del ácido borónico **3a**, 31.2 mg (0.147 mmol) de K_3PO_4 y 11.6 mg (0.0073 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 4.0 mg (8%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.98 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 4.39 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, O-CH), 3.93 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH_2), 3.62-3.71 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-COPh}$), 3.50-3.61 (m, 2H, $\text{OCH}_2 + \text{CH-Ph}$), 3.44 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-COPh}$), 1.29-1.60 (m, 10H, 5CH_2) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 198.6 ($\text{C}=\text{O}$), 140.2 (2C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 109.7 ($\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 77.8 (O-CH), 66.4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 42.6 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$), 40.8 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$), 36.1 (CH_2), 35.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 24.1 (CH_2), 24.0 (CH_2) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3024, 3020, 1674, 1489 cm^{-1} . MS m/z 373 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (350.45): Calculado C: 78.83, H: 7.48. Encontrado C: 78.97, H: 7.44.

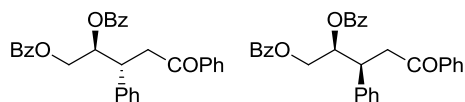
Síntesis de 4da y 5da:



Seguando el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.13 mmol) de **1d**, 31.7 mg (0.26 mmol) del ácido borónico **3a**, 27.6 mg (0.13 mmol) de K_3PO_4 y 10.2 mg (0.0065 mmol) del catalizador **6** en 0.5 mL de tolueno, se obtuvieron 47.5 mg (95%) de un aceite amarillo (mezcla **4da:5da** 85:15).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87-7.93 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.39-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 4.05-4.16 (m, 1H, O-CH), 3.81 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, OCH_2), 3.42-3.62 (m, 2H CH_2 -COPh + OCH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3 , **4da**), 3.28 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH_2 -COPh), 3.25 (s, 3H, OCH_3 , **4da**), 3.18 (s, 3H, OCH_3 , **5da**), 3.09 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH-Ph), 3.06 (s, 3H, OCH_3 , **5da**), 1.32 (s, 3H, C- CH_3), 1.29 (s, 3H, C- CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 198.6 (C=O, **4da**), 198.4 (C=O, **5da**), 141.2 (C_{Ar} , **5da**), 140.3 (C_{Ar} , **4da**), 137.4 (C_{Ar} , **4da**), 137.2 (C_{Ar} , **5da**), 133.1 (CH_{Ar} , **5da**), 132.9 (CH_{Ar} , **4da**), 128.7 ($2CH_{Ar}$, **5da**), 128.4 ($2CH_{Ar}$, **4da**), 128.6 ($2CH_{Ar}$), 128.2 ($2CH_{Ar}$, **5da**), 128.1 ($2CH_{Ar}$, **4da**), 127.2 (CH_{Ar} , **4da**), 126.7 (CH_{Ar} , **5da**), 99.6 (O-C- CH_3 , **4da**), 99.4 (O-C- CH_3 , **5da**), 97.9 (O-C- CH_3), 70.2 (O-CH, **4da**), 69.7 (O-CH, **5da**), 62.7 (CH_2 -O, **4da**), 61.8 (CH_2 -O, **5da**), 48.2 (OCH_3 , **4da**), 48.1 (OCH_3 , **4da**), 47.9 (OCH_3 , **5da**), 43.6 (CH- CH_2 -CO, **4da**), 42.2 (CH- CH_2 -CO, **5da**), 41.4 (CH- CH_2 -CO, **4da**), 41.0 (CH- CH_2 -CO, **5da**), 17.9 (C- CH_3), 17.6 (C- CH_3 , **4da**), 17.4 (C- CH_3 , **5da**) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3025, 3021, 1675, 1489 cm^{-1} . **MS** m/z 385 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de $C_{23}H_{28}O_5$ (384.47): Calculado C: 71.85, H: 7.34. Encontrado C: 71.98, H: 7.45.

Síntesis de 4ea y 5ea:

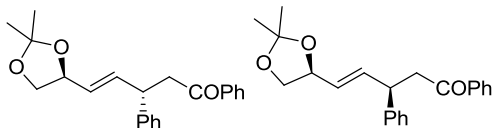


Seguando el procedimiento general, a partir de 19.7 mg (0.072 mmol) de **1e**, 17.6 mg (0.144 mmol) del ácido borónico **3a**, 15.3 mg (0.072 mmol) de K_3PO_4 y 5.7 mg (0.0036 mmol) del catalizador **6** en 0.3 mL de tolueno, se obtuvieron 40.0 mg (77%) de un sólido amarillo (mezcla **4ea:5ea** 70:30) (p.f. 91-95°C).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78-8.03 (m, 5H, H_{Ar}), 7.20-7.61 (m, 15H, H_{Ar}), 5.94 (dt, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, O-CH **5ea**), 5.81 (ddd, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H, O-CH **4ea**), 4.47 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H, OCH_2), 4.34 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H, OCH_2 **5ea**), 4.21 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH_2 **4ea**), 4.01-4.15 (m, 1H CH_2 -COPh), 3.54 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, CH-Ph **4ea**), 3.44-3.55 (m, 3H, CH-Ph **5ea** + CH_2 -COPh) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 197.8 (Ph-C=O, **4ea**), 197.5 (Ph-C=O, **5ea**), 166.4 (O-C=O, **4ea**), 166.2 (O-C=O, **5ea**), 166.2 (O-C=O, **4ea**), 166.1 (O-C=O, **5ea**), 140.1 (C_{Ar} , **4ea**), 139.2 (C_{Ar} , **5ea**), 136.9 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 129.6 (C_{Ar} , **4ea**), 129.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 75.0 (O-CH, **4ea**), 73.7 (O-CH, **5ea**), 64.7 (CH_2 -O, **5ea**), 64.5 (CH_2 -O,

4ea), 42.6 (CH-CH₂-CO, **4ea**), 42.0 (CH-CH₂-CO, **5ea**), 41.7 (CH-CH₂-CO, **4ea**), 40.8 (CH-CH₂-CO, **5ea**) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3028, 3022, 1677, 1497 cm⁻¹. **MS** m/z 479 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₃₁H₂₆O₅ (478.54): Calculado C: 71.81, H: 5.48. Encontrado C: 77.74, H: 5.51.

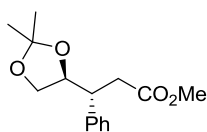
Síntesis de **4fa** y **5fa**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.155 mmol) de **1f**, 37.8 mg (0.310 mmol) del ácido borónico **3a**, 32.9 mg (0.155 mmol) de K₃PO₄ y 12.2 mg (0.0078 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 45.9 mg (88%) de un aceite incoloro (mezcla **4fa**:**5fa** 50:50).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ 7.65-7.76 (m, 2H, **H_{Ar}**), 6.91-7.22 (m, 8H, **H_{Ar}**), 5.88 (dt, $J = 15.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, O-CH-CH=CH), 5.44 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, O-CH-CH=CH), 4.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, O-CH), 4.14-4.25 (m, 1H, CH-Ph), 3.70-3.78 (m, 1H, OCH₂), 3.36 (td, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, OCH₂), 3.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂-COPh), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, C₆D₆): δ 197.0 (Ph-C=O), 197.0 (Ph-C=O), 143.7 (C_{Ar}), 143.4 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 136.6 (O-CH-CH=CH), 136.6 (O-CH-CH=CH), 132.8 (CH_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 109.3 (Me-C-Me), 77.2 (O-CH), 77.2 (O-CH), 69.7 (CH₂-O), 69.7 (CH₂-O), 44.4 (CH-CH₂-CO), 44.3 (CH-CH₂-CO), 43.6 (CH-CH₂-CO), 43.5 (CH-CH₂-CO), 27.0 (C-CH₃), 26.2 (C-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3023, 2985, 1675, 1510 cm⁻¹. **MS** m/z 359 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₂H₂₄O₃ (336.42): Calculado C: 78.54, H: 7.19. Encontrado C: 78.74, H: 7.26.

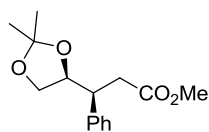
Síntesis de **4ga**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.215 mmol) de **1g**, 52.4 mg (0.43 mmol) del ácido borónico **3a**, 45.6 mg (0.215 mmol) de K₃PO₄ y 16.9 mg (0.011 mmol) del catalizador **6** en 0.9 mL de tolueno, se obtuvieron 45.0 mg (79%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.05-7.27 (m, 5H, **H_{Ar}**), 4.15 (dt, $J = 9.3$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, O-CH), 3.66 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH₂), 3.49 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH₂), 3.47 (s, 3H, COO-CH₃), 3.14 (td, $J = 9.3$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH-Ph), 2.96 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH₂-COPh), 2.58 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1H, CH₂-COPh), 1.37 (s, 3H, C-CH₃), 1.28 (s, 3H, C-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 172.7 (C=O), 140.4 (C_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 109.8 (Me-C-Me), 79.2 (O-CH), 68.4 (CH₂-O), 51.6 (OCH₃), 46.8 (CH-CH₂-CO), 38.3 (CH₂-CO), 27.0 (C-CH₃), 25.8 (C-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3025, 1728, 1532 cm⁻¹. **MS** m/z 287 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₅H₂₀O₄ (264.32): Calculado C: 68.16, H: 7.63. Encontrado C: 68.25, H: 7.70.

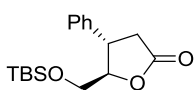
Síntesis de 5ga:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.215 mmol) de **1g**, 52.4 mg (0.43 mmol) del ácido borónico **3a**, 45.6 mg (0.215 mmol) de K₃PO₄ y 16.9 mg (0.011 mmol) del catalizador **6** en 0.9 mL de tolueno, se obtuvieron 5.0 mg (9%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.10-7.27 (m, 5H, *H*_{Ar}), 4.22-4.31 (m, 1H, O-CH), 3.83 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCH₂), 3.52 (s, 3H, COO-CH₃), 3.46-3.54 (m, 1H, OCH₂), 3.29-3.40 (m, 1H, CH-Ph), 2.77 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH₂-COPh), 2.66 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH₂-COPh), 1.24 (s, 3H, C-CH₃) 1.22 (s, 3H, C-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6 (C=O), 139.6 (C_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 109.3 (Me-C-Me), 78.2 (O-CH), 66.6 (CH₂-O), 51.8 (OCH₃), 43.8 (CH-CH₂-CO), 36.3 (CH₂-CO), 26.4 (C-CH₃), 25.5 (C-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3025, 1727, 1532 cm⁻¹. **MS** *m/z* 287 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₅H₂₀O₄ (264.32): Calculado C: 68.16, H: 7.63. Encontrado C: 68.23, H: 7.69.

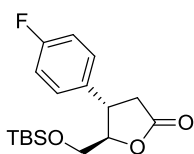
Síntesis de 7ja:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.115 mmol) de **1j**, 28.1 mg (0.23 mmol) del ácido borónico **3a**, 24.4 mg (0.115 mmol) de K₃PO₄ y 9.0 mg (0.006 mmol) del catalizador **6** en 0.5 mL de tolueno, se obtuvieron 24.7 mg (70%) de un aceite incoloro [α]_D²⁸ -16.7 (*c* 0.59, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.41 (m, 5H, *H*_{Ar}), 4.46-4.53 (m, 1H, O-CH), 3.92 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, OCH₂), 3.61-3.77 (m, 2H, OCH₂ + Ph-CH), 3.04 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH₂-CO), 2.66 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂-CO), 0.91 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 176.4 (C=O), 141.4 (C_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.1 (2CH_{Ar}), 87.0 (O-CH), 63.3 (CH₂-O), 42.3 (CH-Ph), 37.4 (CH₂-CO), 27.0 (3 Si-C-(CH₃)₃), 18.4 (Si-C-(CH₃)₃), -5.3 (Si-CH₃), -5.4 (Si-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3024, 1770, 1538 cm⁻¹. **MS** *m/z* 329 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₆O₃Si (306.47): Calculado C: 66.62, H: 8.55. Encontrado C: 66.72, H: 8.59.

Síntesis de 7jc:

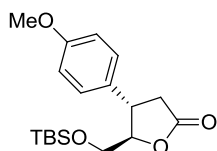


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 45.1 mg (0.173 mmol) de **1j**, 48.5 mg (0.346 mmol) del ácido borónico **3c**, 36.7 mg (0.173 mmol) de K₃PO₄ y 13.6 mg (0.009 mmol) del catalizador **6** en 0.7 mL de tolueno, se obtuvieron 39.3 mg (70%) de un aceite incoloro [α]_D²⁸ -32.5 (*c* 0.78, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.16-7.23 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.01-7.08 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.45- (dt, *J* = 5.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, O-CH), 3.91 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, OCH₂), 3.62-3.77 (m, 2H, OCH₂ + Ph-CH), 3.04 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH₂-CO), 2.61 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂-CO), 0.90 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H,

Si-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (C=O), 139.5 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 116.0 (CH_{Ar}), 86.9 (O-CH), 63.2 (CH₂-O), 41.7 (CH-Ph), 37.5 (CH₂-CO), 26.0 (3 Si-C-(CH₃)₃), 17.6 (Si-C-(CH₃)₃), -5.3 (Si-CH₃), -5.4 (Si-CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 3023, 1770, 1540 cm⁻¹. MS m/z 347 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₅FO₃Si (324.46): Calculado C: 62.93, H: 7.77. Encontrado C: 62.81, H: 7.69.

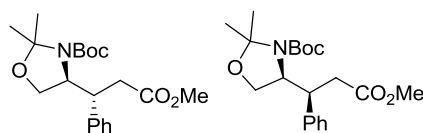
Síntesis de 7jd:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 41.1 mg (0.158 mmol) de **1j**, 48.0 mg (0.316 mmol) del ácido borónico **3d**, 33.5 mg (0.158 mmol) de K₃PO₄ y 12.4 mg (0.008 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 39.9 mg (75%) de un aceite incoloro [α]_D²⁸ -28.4 (c 0.66, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 4.45-(dt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, O-CH), 3.90 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, OCH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, OCH₂), 3.58-3.65 (m, 1H, Ph-CH), 3.01 (dd, *J* = 17.9 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH₂-CO), 2.62 (dd, *J* = 17.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH₂-CO), 0.90 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, Si-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 176.4 (C=O), 159.1 (C_{Ar}-O), 132.8 (C_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 114.6 (2CH_{Ar}), 87.2 (O-CH), 63.1 (CH₂-O), 55.5 (OCH₃), 41.5 (CH-Ph), 37.5 (CH₂-CO), 26.0 (3 Si-C-(CH₃)₃), 18.4 (Si-C-(CH₃)₃), -5.2 (Si-CH₃), -5.3 (Si-CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 3022, 1770, 1541 cm⁻¹. MS m/z 359 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₈H₂₈O₄Si (336.50): Calculado C: 64.25, H: 8.39. Encontrado C: 64.15, H: 8.46.

Síntesis de 4na y 5na:



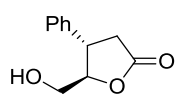
Siguiendo el procedimiento general, a partir de 21.2 mg (0.074 mmol) de **1n**, 18.1 mg (0.148 mmol) del ácido borónico **3a**, 15.7 mg (0.074 mmol) de K₃PO₄ y 5.8 mg (0.004 mmol) del catalizador **6** en 0.3 mL de tolueno, se obtuvieron 26.3 mg (98%) de un sólido blanco (mezcla **4na**:**5na** 15:85).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 40°C): δ 7.11-7.43 (m, 5H, *H*_{Ar}), 3.99-4.23 (m, 1H, N-CH), 3.90-3.99 (m, 1H, OCH₂), 3.88 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, OCH₂), 3.65-3.80 (m, 1H, CH-Ph), 3.55 (s, 3H, COO-CH₃ **5na**), 3.51 (s, 3H, COO-CH₃ **4na**), 2.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂-CO **5na**), 2.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂-CO **4na**), 1.54 (s, 12H, CH₃-Boc + C-CH₃), 1.43 (s, 3H, C-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.1 (CO₂Me), 157.0 (CO₂^tBu), 140.5 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 94.4 (O-C-N), 80.6 (O-C-(Me)₃), 63.7 (CH₂-O), 61.7 (N-CH), 51.8 (OCH₃), 43.0 (CH-CH₂-CO), 32.3 (CH₂-CO), 28.6 (5C-CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 3025, 1728, 1694, 1520 cm⁻¹. MS m/z 386 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₂₉NO₅ (363.45): Calculado C: 66.09, H: 8.04. Encontrado C: 66.18, H: 7.96.

5.3. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS AL ÉSTER **1i** FORMANDO PREVIAMENTE UN ÉSTER BORÓNICO

Procedimiento general: A una disolución del diol **1i** (1 eq.) en tolueno (21 mL/mmol) se adicionó el correspondiente ácido borónico **3** (1 eq.) y la mezcla se dejó agitar a t.a. durante 18 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó el catalizador de Bedford **6** (5% mol) y K_3PO_4 (1 eq.) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante otras 18 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó H_2O y los productos orgánicos fueron extraídos con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos secaron sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/ $AcOEt$ 1:1).

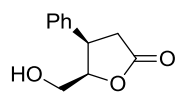
Síntesis de 7ia:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 20.8 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3a**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K_3PO_4 y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron 21.8 mg (66%) de un aceite incoloro $[\alpha]_D^{22} +28.3$ (c 0.68, $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 4.49-4.60 (m, 1H, O-CH), 3.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, OCH₂), 3.61-3.77 (m, 2H, OCH₂ + Ph-CH), 3.04 (dd, $J = 17.7$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, CH₂-CO), 2.79 (dd, $J = 17.7$ Hz, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH₂-CO), 2.36 (s ancho, 1H, OH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.1 (C=O), 139.2 (C_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 87.1 (O-CH), 62.1 (CH₂-O), 42.2 (CH-Ph), 37.4 (CH₂-CO) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3520, 3024, 1720, 1538 cm^{-1} . **MS** m/z 215 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de $C_{11}H_{12}O_3$ (192.21): Calculado C: 68.74, H: 6.29. Encontrado C: 68.66, H: 6.24.

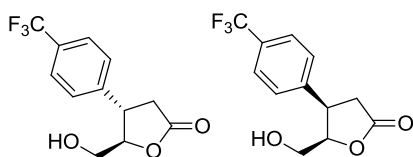
Síntesis de 8ia:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 20.8 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3a**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K_3PO_4 y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron 2.4 mg (8%) de un aceite incoloro.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 4.77-4.84 (m, 1H, O-CH), 3.92 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ph-CH), 3.36-3.58 (m, 2H, OCH₂), 3.03 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH₂-CO), 2.89 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH₂-CO) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.8 (C=O), 136.6 (C_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 83.4 (O-CH), 62.4 (CH₂-O), 43.2 (CH-Ph), 34.7 (CH₂-CO) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3520, 3024, 1720, 1536 cm^{-1} . **MS** m/z 215 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de $C_{11}H_{12}O_3$ (192.21): Calculado C: 68.74, H: 6.29. Encontrado C: 68.67, H: 6.22.

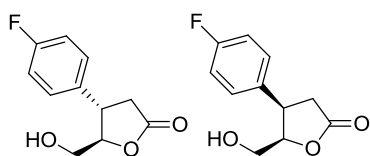
Síntesis de 7ib y 8ib:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 32.5 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3b**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K₃PO₄ y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron 29.3 mg (66%) de un aceite incoloro (mezcla **7ib**:**8ib** 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.41 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 4.78-4.86 (m, 1H, O-CH **8ib**), 4.55 (dt, J = 7.6 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, O-CH **7ib**), 3.99 (dd, J = 12.8 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, OCH₂ **7ib**), 3.82 (q, J = 9.2 Hz, 1H, Ph-CH **7ib**), 3.67 (dd, J = 12.8 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, OCH₂ **7ib**), 3.60 (dd, J = 12.6 Hz, J = 2.3 Hz, 1H, OCH₂ **8ib**), 3.38 (dd, J = 12.6 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, OCH₂ **8ib**), 3.10 (dd, J = 17.4 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, CH₂-CO **8ib**), 3.08 (dd, J = 17.8 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CH₂-CO **7ib**), 2.89 (dd, J = 17.4 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CH₂-CO **8ib**), 2.78 (dd, J = 17.8 Hz, J = 9.3 Hz, 1H, CH₂-CO **7ib**), 2.57 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 176.5 (C=O **8ib**), 175.6 (C=O **7ib**), 143.5 (C_{Ar} **7ib**), 140.7 (C_{Ar} **8ib**), 130.7 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **7ib**), 126.4 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **7ib**), 126.3 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **7ib**), 126.3 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **7ib**), 126.1 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **8ib**), 126.0 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **8ib**), 126.0 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **8ib**), 126.0 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃ **8ib**), 86.6 (O-CH **7ib**), 82.9 (O-CH **8ib**), 62.0 (CH₂-O **8ib**), 62.0 (CH₂-O **7ib**), 43.4 (CH-Ph **8ib**), 41.9 (CH-Ph **7ib**), 37.2 (CH₂-CO **7ib**), 34.6 (CH₂-CO **8ib**) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3522, 3021, 1721, 1540 cm⁻¹. **MS** m/z 283 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₂H₁₁F₃O₃ (260.21): Calculado C: 55.39, H: 4.26. Encontrado C: 55.48, H: 4.31.

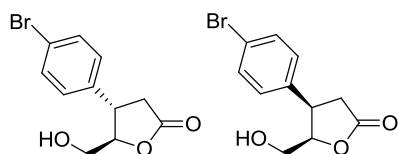
Síntesis de 7ic y 8ic:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 23.9 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3c**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K₃PO₄ y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron 24.8 mg (69%) de un aceite incoloro (mezcla **7ic**:**8ic** 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.01-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 4.73-4.80 (m, 1H, O-CH **8ic**), 4.49 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 3.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, O-CH **7ic**), 3.96 (dd, J = 12.7 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, OCH₂ **7ic**), 3.65-3.77 (m, 1H, Ph-CH **7ic**), 3.66 (dd, J = 12.7 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, OCH₂ **7ic**), 3.06 (dd, J = 17.8 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, CH₂-CO **7ic**), 2.74 (dd, J = 17.8 Hz, J = 9.8 Hz, 1H, CH₂-CO **7ic**), 1.94 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 175.6 (C=O **7ic**), 164.0 (C_{Ar}-F **7ic**), 160.7 (C_{Ar}-F **7ic**), 134.8 (C_{Ar} **7ic**), 129.0 (CH_{Ar} **7ic**), 128.9 (CH_{Ar} **7ic**), 116.4 (CH_{Ar} **7ic**), 116.1 (CH_{Ar} **7ic**), 86.9 (O-CH **7ic**), 61.9 (CH₂-O **7ic**), 41.5 (CH-Ph **7ic**), 37.4 (CH₂-CO **7ic**) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3521, 3072, 3020, 1721, 1540 cm⁻¹. **MS** m/z 233 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₁H₁₁FO₃ (210.20): Calculado C: 62.85, H: 5.27. Encontrado C: 62.84, H: 5.30.

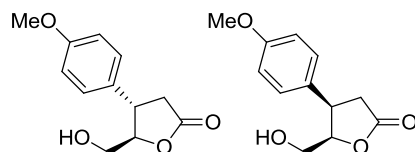
Síntesis de **7ie** y **8ie**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 34.3 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3e**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K₃PO₄ y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron 30.1 mg (65%) de un aceite incoloro (mezcla **7ie**:**8ie** 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.53 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.10-7.18 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.48 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, O-CH **7ie**), 3.90-4.00 (m, 1H, OCH₂ **7ie**), 3.50-3.74 (m, 2H, Ph-CH + OCH₂ **7ie**), 3.03 (dd, *J* = 17.9 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH₂-CO **7ie**), 2.73 (dd, *J* = 17.9 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH₂-CO **7ie**), 1.89 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 175.4 (C=O **7ie**), 137.8 (C_{Ar} **7ie**), 132.5 (2CH_{Ar} **7ie**), 129.0 (2CH_{Ar} **7ie**), 120.1 (C_{Ar}-Br **7ie**), 86.5 (O-CH **7ie**), 62.0 (CH₂-O **7ie**), 41.7 (CH-Ph **7ie**), 37.2 (CH₂-CO **7ie**) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3520, 3020, 1720, 1540 cm⁻¹. **MS** *m/z* 294 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₁H₁₁BrO₃ (271.11): Calculado C: 48.73, H: 4.09. Encontrado C: 48.89, H: 4.18.

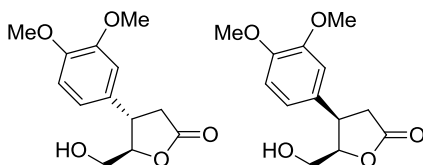
Síntesis de **7id** y **8id**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 26.0 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3d**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K₃PO₄ y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron 30.4 mg (80%) de un aceite incoloro (mezcla **7id**:**8id** 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 4.76 (ddd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, O-CH **8id**), 4.48 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, *J* = 2.5 Hz, 1H, O-CH **7id**), 3.89-3.98 (m, 1H, OCH₂ **7id**), 3.80 (s, 3H, OCH₃ **7id**), 3.60-3.71 (m, 2H, Ph-CH + OCH₂ **7ib**), 2.99 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH₂-CO **7id**), 2.74 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH₂-CO **7id**), 2.13 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 175.9 (C=O **7id**), 159.3 (C_{Ar}-O), 130.8 (C_{Ar} **7id**), 128.4 (2CH_{Ar} **7id**), 114.7 (2CH_{Ar} **7id**), 87.2 (O-CH **7id**), 62.0 (CH₂-O **7id**), 55.5 (OCH₃ **7id**), 41.5 (CH-Ph **7id**), 37.5 (CH₂-CO **7id**) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3521, 3021, 1720, 1545 cm⁻¹. **MS** *m/z* 245 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₂H₁₄O₄ (222.24): Calculado C: 64.85, H: 6.35. Encontrado C: 64.74, H: 6.30.

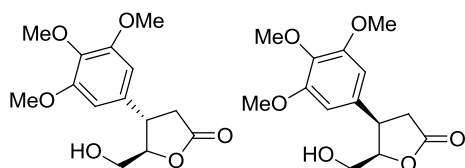
Síntesis de **7if** y **8if**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 31.1 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3f**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K₃PO₄ y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron 33.6 mg (78%) de un aceite incoloro (mezcla **7if**:**8if** 90:10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.73-6.89 (m, 3H, *H*_{Ar}), 4.75 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, O-CH **8if**), 4.51 (dt, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, O-CH **7if**), 3.95 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, OCH₂ **7if**), 3.88 (s, 3H, OCH₃ **7if**), 3.86 (s, 3H, OCH₃ **7if**), 3.55-3.71 (m, 2H, Ph-CH + OCH₂ **7if**), 3.00 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH₂-CO **7if**), 2.75 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H, CH₂-CO **7if**), 2.31 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1 (C=O **7if**), 149.6 (C_{Ar}-O **7if**), 148.7 (C_{Ar}-O **7if**), 131.6 (C_{Ar} **7if**), 119.4 (CH_{Ar} **7if**), 111.8 (CH_{Ar} **7if**), 110.4 (CH_{Ar} **7if**), 87.2 (O-CH **7if**), 62.0 (CH₂-O **7if**), 56.1 (OCH₃ **7if**), 56.1 (OCH₃ **7if**), 41.8 (CH-Ph **7if**), 37.5 (CH₂-CO **7if**) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3521, 3020, 1720, 1672, 1545 cm⁻¹. **MS** *m/z* 275 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₃H₁₆O₅ (252.26): Calculado C: 61.90, H: 6.39. Encontrado C: 61.98, H: 6.37.

Síntesis de **7ig** y **8ig**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.171 mmol) de **1i**, 36.2 mg (0.171 mmol) del ácido borónico **3g**, 36.3 mg (0.171 mmol) de K₃PO₄ y 13.4 mg (0.0085 mmol) del catalizador **6** en 3.6 mL de tolueno, se obtuvieron

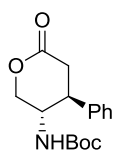
41.5 mg (76%) de un aceite incoloro (mezcla **7ig**:**8ig** 85:15).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (s, 2H, *H*_{Ar}), 4.75 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, O-CH **8ig**), 4.54 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, O-CH **7ig**), 3.96 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, OCH₂ **7ig**), 3.86 (s, 6H, 2OCH₃ **7ig**), 3.82 (s, 3H, OCH₃ **7ig**), 3.55-3.73 (m, 2H, Ph-CH + OCH₂ **7ig**), 3.02 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH₂-CO **7ig**), 2.75 (dd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂-CO **7ig**), 2.41 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 176.0 (C=O **7ig**), 153.8 (2C_{Ar}-O **7ig**), 137.5 (C_{Ar}-O **7ig**), 135.0 (C_{Ar} **7ig**), 104.2 (2CH_{Ar} **7ig**), 87.0 (O-CH **7ig**), 62.0 (CH₂-O **7ig**), 61.0 (OCH₃ **7ig**), 56.3 (2OCH₃ **7ig**), 42.5 (CH-Ph **7ig**), 37.5 (CH₂-CO **7ig**) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3520, 3021, 1720, 1545 cm⁻¹. **MS** *m/z* 305 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₈O₆ (282.29): Calculado C: 59.57, H: 6.43. Encontrado C: 59.66, H: 6.38.

5.4. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS A LA LACTONA **2**

Procedimiento general: A una disolución del ácido borónico **3** (2 eq.) y el compuesto α,β -insaturado de partida **2** (1 eq.) en tolueno (6 mL/mmol) se adicionó el catalizador de Bedford **6** (20% mol) y K₃PO₄ (1 eq.) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó H₂O y los productos orgánicos fueron extraídos con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3).

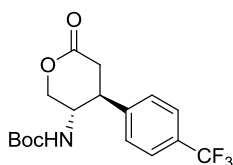
Síntesis de 9a:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20.0 mg (0.094 mmol) de **2**, 22.8 mg (0.187 mmol) del ácido borónico **3a**, 20. mg (0.094 mmol) de K₃PO₄ y 29.6 mg (0.019 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 26.2 mg (96%) de un sólido blanco (p.f. 145-147°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44–7.32 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.34–7.25 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.27–7.20 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.61 (s, 1H, NH), 4.51 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H, OCH₂), 4.17 (dd, *J* = 11.3, 7.0 Hz, 1H, OCH₂), 4.10 (s, 1H, NH-CH), 3.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH-CH₂CO₂), 2.97 (dd, *J* = 17.7, 6.3 Hz, 1H, CH₂CO₂), 2.77 (dd, *J* = 17.7, 9.5 Hz, 1H, CH₂CO₂), 1.37 (s, 9H, 3CH₃). ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (CO₂), 155.2 (CON), 140.0 (C_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 80.6 (C-(Me)₃), 70.5 (O-CH₂), 50.4 (CH-N), 43.4 (CH-CH₂-CO), 35.8 (CH-CH₂-CO), 28.4 (3CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3498, 3028, 3021, 1720, 1538 cm⁻¹. **MS** m/z 292 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₂₁NO₄ (291.34): Calculado C: 65.96, H: 7.27. Encontrado C: 66.04, H: 7.31.

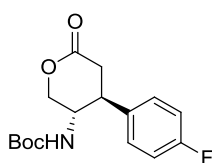
Síntesis de 9b:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20.0 mg (0.094 mmol) de **2**, 35.5 mg (0.187 mmol) del ácido borónico **3b**, 20. mg (0.094 mmol) de K₃PO₄ y 29.6 mg (0.019 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 24.0 mg (71%) de un sólido blanco (p.f. 138-140°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.53 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 4.60 (s ancho, 1H, NH), 4.48 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, OCH₂), 4.28-4.06 (m, 1H, OCH₂), 3.29 (d, *J* = 8.2 Hz, NH-CH), 2.98 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-Ph), 2.76 (dd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂CO), 1.35 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (CO₂), 155.1 (CON), 144.0 (C_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 80.9 (C-(Me)₃), 70.2 (O-CH₂), 50.3 (CH-N), 43.5 (CH-CH₂-CO), 35.6 (CH-CH₂-CO), 28.4 (3CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3498, 3027, 3021, 1719, 1538 cm⁻¹. **MS** m/z 360 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₀F₃NO₄ (359.34): Calculado C: 56.82, H: 5.61. Encontrado C: 56.70, H: 5.55.

Síntesis de 9c:

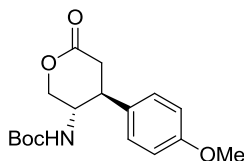


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20.0 mg (0.094 mmol) de **2**, 26.2 mg (0.187 mmol) del ácido borónico **3c**, 20. mg (0.094 mmol) de K₃PO₄ y 29.6 mg (0.019 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 24.4 mg (84%) de un sólido blanco (p.f. 139-141°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.11-6.98 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 4.47 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H, OCH₂), 4.14 (dd, *J* =

11.4, 7.3 Hz, 1H, OCH_2), 4.05 (s, 1H, NH-CH), 3.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH-CH₂CO₂), 2.94 (dd, $J = 17.6$, 6.2 Hz, 1H, CH₂CO₂), 2.71 (dd, $J = 17.6$, 9.7 Hz, 1H, CH₂CO₂), 1.35 (s, 9H, 3CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (CO₂), 163.6 (C-F), 161.15 (C-F), 155.2 (CON), 135.7 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 116.4 (CH_{Ar}), 116.2 (CH_{Ar}), 80.6 (C-(Me)₃), 70.4 (O-CH₂), 50.4 (CH-N), 42.8 (CH-CH₂-CO), 36.0 (CH-CH₂-CO), 28.4 (3CH₃) ppm. MS m/z 327 (M + NH₄)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₂₀FNO₄ (309.33): Calculado C: 62.12, H: 6.52. Encontrado C: 62.01, H: 6.59.

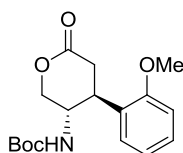
Síntesis de 9d:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20.0 mg (0.094 mmol) de **2**, 28.4 mg (0.187 mmol) del ácido borónico **3d**, 20. mg (0.094 mmol) de K₃PO₄ y 29.6 mg (0.019 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 29.0 mg (96%) de un sólido blanco (p.f. 149-151°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.91–6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 4.60 (s, 1H, NH), 4.49 (dd, $J = 11.4$, 4.3 Hz, 1H, OCH₂), 4.13 (dd, $J = 11.4$, 7.1 Hz, 1H, OCH₂), 4.02 (s, 1H, NH-CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH-CH₂CO₂), 2.92 (dd, $J = 17.7$, 6.2 Hz, 1H, CH₂CO₂), 2.71 (dd, $J = 17.7$, 9.6 Hz, 1H, CH₂CO₂), 1.36 (s, 9H, 3CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (CO₂), 159.3 (C_{Ar}-O), 155.2 (CON), 131.9 (C_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 114.7 (CH_{Ar}), 114.6 (CH_{Ar}), 80.6 (C-(Me)₃), 70.5 (O-CH₂), 55.5 (OCH₃), 50.5 (CH-N), 42.6 (CH-CH₂-CO), 36.1 (CH-CH₂-CO), 28.4 (3CH₃) ppm. MS m/z 322 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₃NO₅ (321.37): Calculado C: 63.54, H: 7.21. Encontrado C: 63.70, H: 7.31.

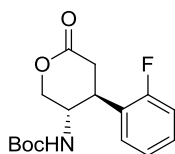
Síntesis de 9h:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20.0 mg (0.094 mmol) de **2**, 28.4 mg (0.187 mmol) del ácido borónico **3h**, 20. mg (0.094 mmol) de K₃PO₄ y 29.6 mg (0.019 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 29.9 mg (99%) de un sólido blanco (p.f. 150-152°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31–7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.12 (dd, $J = 7.5$, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.98–6.85 (m, 2H, H_{Ar}), 4.67 (s, 1H, NH), 4.51 (dd, $J = 9.1$, 5.9 Hz, 1H, OCH₂), 4.15 (s, 2H, OCH₂ + NH-CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH-CH₂CO₂), 2.83 (dd, $J = 8.2$, 1.8 Hz, 2H, CH₂CO₂), 1.34 (s, 9H, 3CH₃) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.3 (CO₂), 157.2 (C_{Ar}-O), 155.4 (CON), 129.1 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 80.6 (C-(Me)₃), 70.8 (O-CH₂), 55.4 (OCH₃), 49.7 (CH-N), 39.2 (CH-CH₂-CO), 34.7 (CH-CH₂-CO), 28.4 (3CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 3499, 3026, 3021, 1720, 1539 cm⁻¹. MS m/z 322 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₃NO₅ (321.37): Calculado C: 63.54, H: 7.21. Encontrado C: 63.68, H: 7.30.

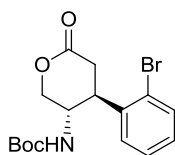
Síntesis de 9i:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20.0 mg (0.094 mmol) de **2**, 26.2 mg (0.187 mmol) del ácido borónico **3i**, 20. mg (0.094 mmol) de K₃PO₄ y 29.6 mg (0.019 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 24.7 mg (85%) de un sólido blanco (p.f. 137-139°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03-7.34 (m, 4H, *H*_{Ar}), 4.76 (s ancho, 1H, *NH*), 4.47-4.60 (m, 1H, *OCH*₂), 4.11-4.29 (m, 2H, *OCH*₂ + *NH-CH*), 3.30-3.53 (m, 1H, *CH-Ph*), 2.95 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, *CH*₂CO), 2.81 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1H, *CH*₂CO), 1.35 (s, 9H, 3*CH*₃) ppm. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (*CO*₂), 162.2 (*C-F*), 159.7 (*C-F*), 156.0 (*CON*), 129.6 (*CH*_{Ar}), 129.6 (*CH*_{Ar}), 128.7 (*CH*_{Ar}), 126.9 (*CH*_{Ar}), 126.8 (*CH*_{Ar}), 125.0 (*CH*_{Ar}), 125.0 (*CH*_{Ar}), 116.3 (*CH*_{Ar}), 116.0 (*CH*_{Ar}), 80.6 (*C-(Me)*₃), 70.5 (*O-CH*₂), 49.5 (*CH-N*), 37.9 (*CH-CH*₂-CO), 34.9 (*CH-CH*₂-CO), 28.3 (3*CH*₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3499, 3028, 3021, 1719 cm⁻¹. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3498, 3028, 3021, 1720, 1539 cm⁻¹. **MS** *m/z* 310 (*M* + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₂₀FNO₄ (309.33): Calculado C: 62.12, H: 6.52. Encontrado C: 62.00, H: 6.59.

Síntesis de 9j:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20.0 mg (0.094 mmol) de **2**, 37.6 mg (0.187 mmol) del ácido borónico **3j**, 20. mg (0.094 mmol) de K₃PO₄ y 29.6 mg (0.019 mmol) del catalizador **6** en 0.6 mL de tolueno, se obtuvieron 29.2 mg (84%) de un sólido blanco (p.f. 131-133°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.28-7.21 (m, 1H, *H*_{Ar}), 7.14 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 4.66-4.44 (m, 2H, *NH* + *OCH*₂), 4.29 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, *NH-CH*), 4.14 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H, *OCH*₂), 3.66 (td, *J* = 10.2, 6.2 Hz, 1H, *CH-CH*₂CO₂), 3.02 (dd, *J* = 17.7, 6.2 Hz, 1H, *CH*₂CO₂), 2.59 (dd, *J* = 17.7, 10.6 Hz, 1H, *CH*₂CO₂), 1.32 (s, 9H, (*C-(Me)*₃)). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (*CO*₂), 155.2 (*CON*), 138.8 (*C*_{Ar}), 133.6 (*CH*_{Ar}), 129.4 (*CH*_{Ar}), 128.7 (*CH*_{Ar}), 127.9 (*CH*_{Ar}), 124.8 (*C*_{Ar}-Br), 80.6 (*C-(Me)*₃), 70.6 (*O-CH*₂), 49.1 (*CH-N*), 42.4 (*CH-CH*₂-CO), 35.9 (*CH-CH*₂-CO), 28.4 (3*CH*₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3499, 3028, 3021, 1719 cm⁻¹. **MS** *m/z* 387 (*M* + NH₄)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₂₀BrNO₄ (370.24): Calculado C: 51.90, H: 5.44. Encontrado C: 51.78, H: 5.37.

CAPÍTULO III:

SÍNTESIS DE ARILPIRIDAZINONAS Y

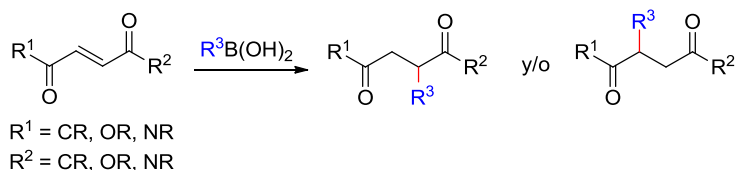
ARILPIRIDAZINAS CON ACTIVIDAD

NEUROPROTECTORA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS BORÓNICOS A COMPUESTOS 1,4-DICARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS

Entre los diferentes tipos de compuestos carbonílicos α,β -insaturados usados como sustratos para la adición conjugada de ácidos borónicos, los compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados no han recibido mucha atención. Este tipo de sustratos plantea un doble problema: a) la competencia de la adición 1,2 frente a la adición 1,4 y b) la regioquímica de la adición conjugada, al ser posibles dos productos en la formación del nuevo enlace C-C (Esquema 40).



Esquema 40. Regioquímicas alternativas en la adición conjugada a compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados

La adición de ácidos arilborónicos a maleimidias catalizada por complejos de Rh(I) constituye uno de los ejemplos más estudiados.¹⁴⁵ Sin embargo, los diesteres¹⁴⁶ y las dicetonas¹⁴⁷ han sido menos considerados en este tipo de reacciones. Por otra parte, las adiciones catalizadas por Rh(I) a compuestos 1,4-dicarbonílicos insaturados y electrónicamente diferenciados, tales como 4-oxobut-2-enamidas¹⁴⁸ o 4-carbamoilbut-2-enoatos,¹⁴⁹ han sido mucho menos desarrolladas. En el caso concreto de 4-oxobut-2-enoatos, el único ejemplo de adición de un derivado de boro fue publicado en 2009,

¹⁴⁵ (a) Korenaga, T.; Ko, A.; Shimada, K. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9975–9980. (b) Berhal, F.; Esseiva, O.; Martin, C.-H.; Tone, H.; Genet, J.-P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2806–2809. (c) Thaler, T.; Guo, L.-N.; Steib, A. K.; Raducan, M.; Karaghiosoff, K.; Mayer, P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3182–3185. (d) Berhal, F.; Wu, Z.; Genet, J.-P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6320–6326. (e) Le Boucher d’Herouville, F.; Millet, A.; Scalone, M.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6925–6930. (f) Csizmadiová, J.; Meciarová, M.; Rakovský, E.; Horváth, B.; Sebesta, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6110–6116. (g) Luo, Y.; Carnell, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2750–2754. (h) Duan, W.-L.; Iwamura, H.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2130–2138. (i) Duan, W.-L.; Imazaki, Y.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8529–8536. (j) Iyer, P. S.; O’Malle, M. M.; Lucas, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4413–4418. (k) Piras, E.; Läng, F.; Rüegger, H.; Stein, D.; Wörle, M.; Grützmacher, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5849–5858. (l) Trenkle, W. C.; Barkin, J. L.; Son, S. U.; Sweigart, D. A. *Organometallics* **2006**, 25, 3548–3551. (m) Shintani, R.; Duan, W.-L.; Nagano, T.; Okada, A.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4611–4614. (n) Lautens, M.; Mancuso, J.; Harpreet G. *Synthesis* **2004**, 2006–2014.

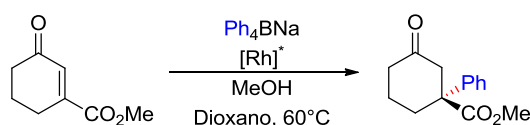
¹⁴⁶ (a) Chung, Y.-C.; Janmanchi, D.; Wu, H.-L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2766–2769. (b) Horn, J.; Li, H. Y.; Marsden, S. P.; Nelson, A.; Shearer, R. J.; Campbell, A. J.; House, D.; Weingarten, G. G. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9002–9007. (c) Shintani, R.; Ueyama, K.; Yamada, I.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3425–3427.

¹⁴⁷ Shintani, R.; Duan, W.-L.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5628–5629.

¹⁴⁸ Zigterman, J. L.; Woo, J. C. S.; Walker, S. D.; Tedrow, J. S.; Borths, C. J.; Bunel, E. E.; Faul, M. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8870–8876.

¹⁴⁹ Zhang, X.; Chen, G.; Cao, P.; Liu, J.; Liao, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 438–441.

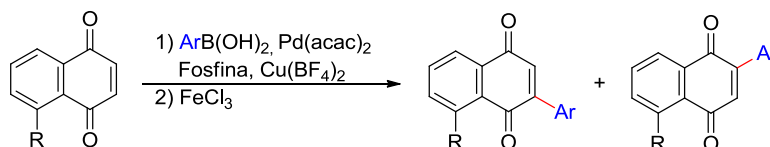
cuando Shintani y Hayashi demostraron que la adición de tetrafenilborato sódico a la 3-metoxycarbonilciclohex-2-en-1-ona en presencia de un catalizador de Rh(I) con ligandos quirales, permitía obtener el producto de adición conjugada de forma regioselectiva, con un 80% de rendimiento y un 98% e.e., sin detectar el producto alternativo procedente de la adición conjugada a la posición β del grupo metoxycarbonilo (Esquema 41).¹⁵⁰



Esquema 41. Adición conjugada de tetrafenilborato sódico a la 3-metoxycarbonilciclohex-2-en-1-ona

En lo que se refiere al empleo de Pd(II) como catalizador en este tipo de reacciones, la adición conjugada de ácidos arilborónicos tan sólo ha sido considerada en el caso de compuestos 1,4-dicarbónicos- α,β -insaturados electrónicamente no diferenciados.¹⁵¹

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha estudiado la arilación de 1,4-benzoquinonas empleando como sistema catalítico Pd(acac)₂, Cu(BF₄)₂ en presencia de una fosfina (Esquema 42).¹⁵² La regioselectividad observada en la reacción depende del sustituyente R y de las condiciones de reacción empleadas.



Esquema 42. Adición conjugada de ácidos arilborónicos a 1,4-benzoquinonas catalizada por Pd(II) seguida de oxidación con FeCl₃

Además de la catálisis con metales de transición, se recogen en la bibliografía reciente algunos ejemplos aislados de adiciones de ácidos borónicos a compuestos endicarbónicos mediante activación con moléculas orgánicas en ausencia de metales de transición. Este aspecto será considerado en el capítulo IV de la presente Memoria. Asimismo, se han descrito algunos ejemplos de activación mediante generación de radicales a partir de los ácidos borónicos.¹⁵³

La adición conjugada de otros reactivos organometálicos distintos de los ácidos borónicos a 4-oxobut-2-enoatos tampoco ha sido muy estudiada, si bien cabe destacar el

¹⁵⁰ Shintani, R.; Tsutsumi, Y.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13588–13589.

¹⁵¹ Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1442–1443.

¹⁵² Molina, M. T.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csáký, A. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4938–4941.

¹⁵³ (a) Fujiwara, Y.; Domingo, V.; Seiple, I. B.; Gianatassio, R.; Del Bel, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292–3295. (b) Dickschat, A.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3972–3974. (c) Schaffner, A. P.; Sarkunam, K.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 2450–2461.

empleo de reactivos organozíncicos¹⁵⁴ y organoaluminícos¹⁵⁵ bajo catálisis de Cu(II). La adición de otros reactivos organometálicos distintos de los ácidos borónicos y sus derivados a α -cetoésteres α,β -insaturados distintos de los compuestos en-dicarbonílicos antes mencionados, tampoco ha sido muy explorada. En el caso de los compuestos organozíncicos, y dependiendo del catalizador, se ha observado la adición 1,4¹⁵⁶ o la adición 1,2.¹⁵⁷ En el caso de los reactivos organoaluminícos, es posible obtener una u otra regioquímica dependiendo de los sustratos empleados y de las condiciones de reacción.¹⁵⁸

Por consiguiente, las adiciones conjugadas a compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados con dos sustituyentes carbonílicos diferentes, constituyen un aspecto de la química de los ácidos borónicos en el que aún quedan cuestiones por explorar. En este capítulo, nuestros esfuerzos se han centrado en el estudio de las reacciones de adiciones conjugadas a los ésteres cetoglutarónicos **11** como modelos de compuestos 1,4 dicarbonílicos α,β -insaturados con dos sustituyentes carbonílicos diferentes, en concreto dos grupos alcocarbonilo diferentemente sustituidos (Figura 6), transformación para la que no se han encontrado antecedentes previos.

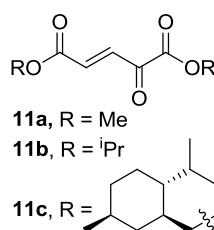
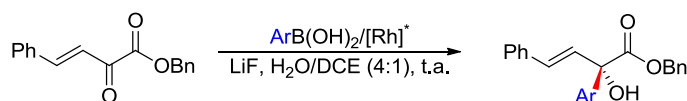


Figura 6. Ésteres cetoglutarónicos **11**

Como reto adicional, cabe destacar que la reacción catalizada por complejos quirales de Rh(I) entre diferentes ácidos arilborónicos y el éster bencílico del ácido (*E*)-2-oxo-4-fenilbut-3-enoico, transcurre mediante adición 1,2-, permitiendo obtener alcoholes con rendimientos moderados-buenos (61-93%) y excesos enantioméricos entre 75 y 93% (Esquema 43). En ningún caso se observó el producto de adición conjugada.¹⁵⁹



Esquema 43. Adición 1,2 de ácidos arilborónicos catalizada por Rh(I) a un α -cetoéster

¹⁵⁴ Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097–1100.

¹⁵⁵ (a) Dabrowski, J. A.; Villaume, M. T.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8156–8159. (b) May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358–7362.

¹⁵⁶ (a) Yang, B.; Xie, F.; Yu, H.; Shen, K.; Ma, Z.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6197–6201. (b) Yua, X.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1265–1268.

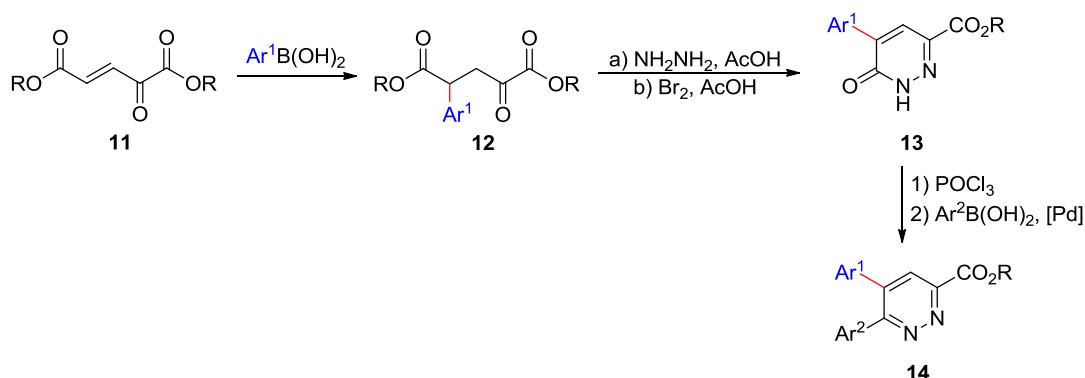
¹⁵⁷ (a) Wieland, L. C.; Deng, H.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453–15456. (b) Sugimura, H.; Watanabe, T. *Synlett* **1994**, 175–177.

¹⁵⁸ Gremaud, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 794–797.

¹⁵⁹ Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Qiao, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4351–4353.

1.2. PIRIDAZINONAS Y PIRIDAZINAS: POTENCIALES FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los productos resultantes de la adición conjugada de ácidos borónicos a los diésteres del ácido 2-oxocetoglutacónico **11**, los compuestos **12**, son materiales de partida adecuados para sintetizar, mediante transformaciones sencillas, las piridazinonas sustituidas **13**, que pueden ser posteriormente convertidas en las piridazinas **14** (Esquema 44).



Esquema 44. Transformación de los α-oxo-ésteres **12** en las piridazinonas **13** y las piridazinas **14**

Nuestro interés por la síntesis de las piridazinonas **13**¹⁶⁰ y de las piridazinas **14**¹⁶¹ viene motivada por su potencial actividad neuroprotectora.¹⁶² En nuestro grupo de investigación llevamos ya algún tiempo estudiando la posible aplicación de las metodologías sintéticas que hemos desarrollado al diseño de moléculas de bajo peso molecular, con carácter moderadamente polar, que presenten actividad simultánea sobre varios de los procesos que participan en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, de cara a la búsqueda de fármacos multidiana.¹⁶³ En los siguientes párrafos desarrollaremos brevemente las razones que han motivado la realización de esta parte de la Memoria.

¹⁶⁰ Para una revisión reciente acerca de la síntesis y reactividad de piridazinonas, véase: (a) Zhang, J. *Sci. Synth.* **2011**, 4, 237–276.

¹⁶¹ Para una revisión reciente acerca de la síntesis y reactividad de piridazinas, véase: Al-Mousawi, S. M.; Moustafa, M. S.; Abdelhamid, I. A.; Elnagdi, M. H. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 3503-3513 y referencias citadas.

¹⁶² Para revisiones acerca de las propiedades farmacológicas de piridazinonas y piridazinas, véase: (a) Banerjee, P. S. *Asian J. Chem.* **2011**, 23, 1905–1910. (b) Wermuth, C. G. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 935-941.

¹⁶³ Véase, por ejemplo: (a) Jiménez-Aligaga, K.; Bermejo-Bescós, P.; Martín-Aragón, S.; Csáky, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 426-429. (b) Ortega, A.; Rincón, A.; Jiménez-Aliaga, K. L.; Bermejo-Bescós, P.; Martín-Aragón, S.; Molina, M. T.; Csáky, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2183-2187. (c) Bermejo-Bescós, P.; Martín-Aragón, S.; Jiménez-Aliaga, K. L.; Ortega, A.; Molina, M. T.; Buxaderas, E.; Orellana, G.; Csáky, A. G. *Biochem. Bioph Res Comm.* **2010**, 400, 169-174.

A. UNA BREVE NOTA SOBRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que constituye uno de los problemas sociosanitarios más importantes a nivel mundial. Es la causa más frecuente de demencia, y se estima que aproximadamente 30 millones de personas padecen esta patología. Por ello, la EA es un objetivo importante en materia terapéutica. A pesar del enorme interés que ha suscitado durante las últimas décadas, no se ha esclarecido aún cuál es el origen de este trastorno, si bien se dispone de numerosos datos fisiopatológicos que permiten el desarrollo de distintas teorías patogénicas. En ellas se basa la búsqueda de compuestos que puedan tener potencial utilidad en el tratamiento o en la prevención de la enfermedad.

Actualmente se considera que la EA es una patología de base multifactorial con cierta predisposición genética.¹⁶⁴ A nivel microscópico, las lesiones características de esta enfermedad están constituidas por la acumulación de placas de péptido β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares. Estos agregados se encuentran en las zonas del cerebro responsables de la memoria y de la cognición (hipocampo y corteza).

Las placas de $A\beta$ son depósitos extracelulares de fibrillas y agregados amorfos constituidos por el péptido β -amiloide que parecen empezar a acumularse durante un período de hasta diez años antes de la clara sintomatología de la enfermedad.¹⁶⁵ En el contexto de la EA, existen dos tipos de isoformas más importantes de péptido β -amiloide, denominados β -amiloide I-40 ($A\beta_{40}$) y β -amiloide I-42 ($A\beta_{42}$) según el número de aminoácidos presentes. Casi todo el conocimiento que se posee sobre la estructura del $A\beta$ se ha obtenido mediante el empleo de técnicas de RMN y de dinámica molecular.¹⁶⁶ Los modelos deducidos de los estudios RMN parecen arrojar dudas sobre si posee o no una estructura secundaria y terciaria bien definida.¹⁶⁷

Parece oportuno indicar también que el péptido β -amiloide ejerce múltiples funciones fisiológicas distintas a su contrastado papel en la EA. Por ejemplo, y entre otras, regula el transporte del colesterol¹⁶⁸ y ejerce cierta actividad antimicrobiana.¹⁶⁹ Bajo un punto de vista bioquímico, el $A\beta$ se forma por la escisión secuencial de la proteína precursora de amiloide APP (*Amyloid Precursor Protein*), una glicoproteína transmembrana¹⁷⁰ con una función indeterminada. En una primera instancia, la

¹⁶⁴ Mount, C.; Downton C. *Nat. Med.* **2006**, *12*, 780-784.

¹⁶⁵ (a) Oddo, S.; Caccamo, A.; Smith, I. F.; Green, K. N.; LaFerla, F. M. *Am. J. Pathol.* **2006**, *168*, 184-194. (b) Blennow, K.; de Leon, M. J.; Zetterberg, H. *Lancet* **2006**, *368*, 387-403. (c) Glenner, G.G.; Wong, C. W.; Quaranta, V.; Eanes, ED. *Appl. Pathol.* **1984**, *2*, 357-369.

¹⁶⁶ Sgourakis, N. G.; Merced-Serrano, M.; Boutsidis, C.; Drineas, P.; Du, Z.; Wang, C.; García, A. E. *J. Mol. Biol.* **2011**, *405*, 570-583.

¹⁶⁷ Vivekanandan, S.; Brender, J. R.; Lee, S. Y.; Ramamoorthy, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, *411*, 312-316. Véase, sin embargo: Zhang, S.; Iwata, K.; Lachenmann, M. J.; Peng, J. W.; Li, S.; Stimson, E. R.; Lu, Y.; Felix, A. M.; Maggio, J. E.; Lee, J. P. *Journal of Structural Biology* **2000**, *130*, 130-141.

¹⁶⁸ Igbavboa, U.; Sun, G. Y.; Weisman, G. A.; He, Y.; Wood, W. G. *Neuroscience* **2009**, *162*, 328-338.

¹⁶⁹ Iliff, J. J.; Wang, M.; Liao, Y.; Plogg, B. A.; Peng, W.; Gundersen, G. A.; Benveniste, H.; Vates, G. E.; Deane, R.; Goldman S. A.; Nagelhus, E. A.; Nedergaard, M. *Sci Transl. Med.* **2012**, *4*, 147-157.

¹⁷⁰ Una proteína transmembrana es aquella que aparece embebida o atravesada en la bicapa lipídica de la membrana celular, ya sea una vez ("proteína transmembranal unipaso") o varias ("proteína

formación de A β tiene lugar por la acción sucesiva de las enzimas β y γ -secretasas, que producen, respectivamente, los extremos N-terminal y C-terminal de A β . A partir de ellos se generan las isoformas de 36 a 46 aminoácidos. Como ya hemos indicado con anterioridad, las isoformas más comunes son A β_{40} y A β_{42} y es destacable que ciertas mutaciones en la APP asociadas con estadios iniciales de la EA se relacionan con un aumento en la producción de A β_{42} . Hasta el momento, se han descrito cinco posibles estrategias de intervención contra el péptido A β : 1) Empleo de inhibidores de β -secretasa, con lo que se consigue impedir la primera división de APP fuera de la célula; 2) Empleo de inhibidores de γ -secretasa, con lo que se bloquea la segunda división de APP en la membrana celular y, por lo tanto, se detiene la subsiguiente formación de β -A; 3) Empleo de agentes reductores selectivos capaces de modular la producción del péptido A β_{42} , favoreciendo la formación de otros fragmentos peptídicos más cortos de A β ; 4) Inmunoterapias, basadas en el estímulo del sistema inmune del paciente de manera que sea capaz de reconocer y destruir el péptido A β ; 5) Empleo de agentes anti-agregantes capaces de evitar que los fragmentos del péptido A β se acumulen, o bien que sean capaces de eliminar los agregados una vez formados.

Se denominan ovillos neurofibrilares a unos agregados fibrilares helicoidales de proteína tau hiperfosforilada que en la EA pueden observarse en el interior de los cuerpos nucleares.¹⁷¹ Tau es una proteína asociada a los microtúbulos del citoesqueleto de las neuronas, cuya función biológica es promover el ensamblaje de tubulina en los microtúbulos. Los microtúbulos son bloques tubulares que sirven como “carreteras” de transporte intracelular. Tau es una fosfoproteína con un contenido normal de 3 moles de fosfato por mol de proteína. En estados patológicos han sido detectados hasta 10 moles de fosfato por mol de proteína. Por lo tanto, en estado anormal aparecen nuevos sitios de fosforilación, que preceden a la aparición de ovillos de filamentos. La formación de depósitos de filamentos intracelulares de Tau es común a varias demencias y esta familia de enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentra la EA, se conoce con el nombre de tautopatías. En los pacientes afectados por la EA o con alguna forma similar de demencia, la proteína Tau posee más aminoácidos fosforilados que en su homóloga normal, lo que produce un debilitamiento en la unión con los microtúbulos. Las proteínas Tau y las de los microtúbulos acaban dejando de interactuar entre sí. Como consecuencia directa, se altera el transporte a lo largo de los microtúbulos, y la célula nerviosa sufre efectos fatales.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosos trabajos de investigación que sugieren un posible papel del estrés oxidativo cerebral en la patogenia de la EA,¹⁷² vinculándose al péptido β -amiloide y a la proteína APP con estos procesos oxidativos.¹⁷³ Las reacciones oxidativas implicadas en la EA son mediadas

transmembranal multipaso”). Se trata de una proteína anfifílica, con un extremo hidrófilo, externo a la membrana, y otro lipófilo, orientado hacia el interior de la membrana. Este tipo de proteínas sólo se pueden separar de la bicapa lipídica mediante la aplicación de detergentes como el SDS.

¹⁷¹ (a) Fan, L. Y.; Chiu, M. J. *Acta Neurol. Taiwan* **2010**, *19*, 228-245. (b) Liang, X.; Wang, Q.; Hand, T.; Wu, L.; Breyer, R. M.; Montine, T. J.; Andreasson, K. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 10180-10187.

¹⁷² Gibson, G. E.; Huang, H. M. *Neurobiol. Aging* **2005**, *26*, 575-578.

¹⁷³ (a) Komatsu, H.; Liu, L.; Murray, I. V.; Axelsen, P. H. *Biochim Biophys Acta* **2007**, *1768*, 1913-1922. (b) Sultana, R.; Perluigi, M.; Butterfield, D. A. *Antioxid. Redox Signal* **2006**, *8*, 2021-2037. (c) Bayer, T. A.; Schäfer, S.; Breyhan, H.; Wirths, O.; Treiber, C.; Multhaup, G. *Clin. Neuropathol.* **2006**, *25*,

principalmente por radicales libres (‘especies reactivas de oxígeno’ (ROS)).¹⁷⁴ El término “estrés oxidativo” hace referencia a los estados patológicos en los que la producción de ROS es lo bastante abundante como para sobresaturar los sistemas neutralizadores fisiológicos. Tanto el daño metabólico (sobreexpresión de la proteína β -secretasa) como el estrés oxidativo podrían favorecer la sobreproducción de la proteína precursora del amiloide APP. Evidentemente, este proceso podría ser parcialmente reducido mediante el empleo de antioxidantes.¹⁷⁵

Por lo tanto, y de acuerdo con el carácter multifactorial de la EA, pueden considerarse varios procesos como principales objetivos en el desarrollo de pequeñas moléculas lipofílicas que puedan ser fármacos potenciales para el tratamiento de la EA: la inhibición de la actividad β -secretasa,¹⁷⁶ la inhibición de la agregación de péptido A β ,¹⁷⁷ la destrucción de los agregados de A β formados¹⁷⁸ como consecuencia de los dos procesos anteriores y la inhibición de ROS. Por otra parte, la posibilidad de desarrollar nuevos fármacos que simultáneamente afecten a varias dianas terapéuticas es una de las estrategias contemporáneas más prometedoras en Química Terapéutica para el abordaje de enfermedades multifactoriales y, de acuerdo con lo indicado, especialmente deseable para el tratamiento de la EA.¹⁷⁹

B. PIRIDAZINONAS, PIRIDAZINAS Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Algunas piridazinonas han mostrado tener actividad neuroprotectora (Figura 7). Por ejemplo, las piridazinonas de tipo **A** han demostrado ser buenos inhibidores de fosfodiesterasa (PDE, hidrolasas que catalizan la ruptura de los enlaces fosfodiéster).¹⁸⁰ También, la piridazinona **B** ha sido identificada como inhibidor de los canales mitocondriales (PTP),¹⁸¹ implicados en diferentes enfermedades neurodegenerativas.¹⁸²

163-171. (d) Butterfield, D. A.; Drake, J.; Pocernich, C.; Castegna, A. *Trends Mol. Med.* **2001**, 7, 548-554.

¹⁷⁴ Las llamadas “Especies Reactivas de Oxígeno” engloban, no sólo radicales libres oxigenados como los radicales superóxido, hidroxilo e hidropéroxido, sino también moléculas neutras como el peróxido de hidrógeno.

¹⁷⁵ Véase, por ejemplo: Leuner, K.; Schutt, T.; Kurz, C.; Eckert, S.H.; Schiller, C.; Occhipinti, A.; Mai, S.; Jendrach, M.; Eckert, G. P.; Kruse, S. E.; Palmiter, R. D.; Brandt, U.; Drose, S.; Wittig, I.; Willem, M.; Haass, C.; Reichert, A. S.; Müller, W. E. *Antioxid. Redox Signal* **2012**, 16, 1421–1433.

¹⁷⁶ (a) Nygaard, H. B. *Clin. Ther.* **2013**, 35, 1480-1489. (b) Findeis, M. A. *Pharmacol. Ther.* **2007**, 116, 266–286. (c) Velliquette, R. A.; O'Connor, T.; Vassar, R. *J. Neurosci.* **2005**, 25, 10874-10883. (d) Citron, M. *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, 5, 677–685.

¹⁷⁷ Walsh, D. M.; Selkoe, D. J. *J. Neurochem.* **2007**, 101, 1172-1184.

¹⁷⁸ (a) Citron, M. *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 387-398. (b) Yang, F.; Lim, G. P.; Begum, A. N.; Ubada, O. J.; Simmons, M. R.; Ambegaokar, S. S.; Chen, P. P.; Kaye, R.; Glabe, C. G.; Frautschy, S. A.; Cole, G. M. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 5892–5901.

¹⁷⁹ Robles, A. *Open Neurol. J.* **2009**, 3, 27–44.

¹⁸⁰ Allcock, R. W.; Blakli, H.; Jiang, Z.; Johnston, K. A.; Morgan, K. M.; Rosair, G. M.; Iwase, K.; Kohno, Y.; Adams, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3307–3312.

¹⁸¹ El poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTP) es un complejo multiproteico dinámico localizado en los puntos de contacto entre la membrana interna y la membrana externa de la mitocondria, que se activa por la unión de proteínas proapoptóticas. La apertura del PTP está promovida por el influjo de iones Ca^{2+} hacia la mitocondria y por la producción excesiva de radicales

Diferentes aminotienopiridazinonas **C** inhiben la hiperfosforilación de la proteína Tau, proceso que, como se ha indicado con anterioridad, está asociado con el desarrollo de la EA.¹⁸³ También, la piridazinona **D** ha sido descrita como antagonista de dopamina D₂¹⁸⁴ y agonista (potenciador) parcial de 5-HT_{1A}¹⁸⁵ en ensayos *in vitro* e *in vivo*.¹⁸⁶ Finalmente, señalar que las piridazinonas **E** han mostrado *in vitro* actividad inhibitoria de acetilcolinesterasa (AChE),¹⁸⁷ uno de los objetivos para el tratamiento paliativo de la enfermedad de Alzheimer.¹⁸⁸

libres de oxígeno en la mitocondria. La apertura de este megacanal facilita la liberación de péptidos desde la mitocondria. Su función está relacionada principalmente con procesos de muerte celular.

¹⁸² Fuks, B.; Talaga, P.; Huart, C.; Henichart, J. P.; Bertrand, K.; Grimee, R.; Lorent, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *519*, 24–30.

¹⁸³ (a) Crowe, A.; James, M. J.; Lee, V. M.-Y.; Smith, A. B., III; Trojanowski, J. Q.; Ballatore, C.; Brunden, K. R. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 11024–11037. (b) Ballatore, C.; Crowe, A.; Piscitelli, F.; James, M.; Lou, K.; Rossidivito, G.; Yao, Y.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y.; Brunden, K. R.; Amos, B. S. III *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4451–4461. (c) Ballatore, C.; Brunden, K. R.; Piscitelli, F.; James, M. J.; Crowe, A.; Yao, Y.; Hyde, E.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y.; Smith, A. B., III *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3739–3747.

¹⁸⁴ La dopamina es uno de los neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central (SNC). Existen cinco tipos de receptores dopaminérgicos, acoplados a proteína G y divididos en dos familias farmacológicas denominadas D1 y D2. Los receptores de la familia D1 estimulan la formación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) como principal mecanismo de transducción de señales. Los subtipos de los receptores de la familia D2 inhiben la formación de AMPc. Los receptores dopaminérgicos están distribuidos en diversas áreas del SNC dependiendo del subtipo y están relacionados con la deficiencia de dopamina y con las enfermedades de Parkinson, esquizofrenia y epilepsia.

¹⁸⁵ El receptor 5-HT_{1A} es un receptor que une a los neurotransmisores de serotonina endógenos. Se encuentra en mayor extensión en la corteza cerebral y el hipocampo. Este receptor está implicado en múltiples funciones como, por ejemplo, el control de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal. Los agonistas de este receptor han mostrado eficacia en el alivio de la ansiedad y de la depresión. Además, se ha demostrado que la activación de los receptores 5-HT_{1A} aumenta la liberación de dopamina en el hipocampo, lo que puede ser útil para mejorar los síntomas de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. Por otra parte, la activación de los receptores 5-HT_{1A} deteriora el proceso cognitivo, el aprendizaje y la memoria mediante la inhibición de la liberación de glutamato y la acetilcolina en diversas áreas del cerebro. Por el contrario, los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} facilitan ciertos tipos de aprendizaje y de memoria en roedores y, como resultado, se están desarrollando como nuevos tratamientos para la EA.

¹⁸⁶ (a) Newman-Tancredi, A. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2010**, *11*, 802–812. (b) Zazpe, A.; Artaiz, I.; Innerarity, A.; Del Olmo, E.; Castro, E.; Labeaga, L.; Pazos, A.; Orjales, A. *Neuropharmacology* **2006**, *51*, 129–140.

¹⁸⁷ La acetilcolinesterasa (AChE) es una enzima que se encuentra en los tejidos nerviosos y los glóbulos rojos, cuya función principal es hidrolizar al neurotransmisor acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor cuya función es mediar en la actividad sináptica del sistema nervioso central, particularmente implicada en los circuitos de la memoria, entre otros. La AChE existe en varias isoformas moleculares, cada una con propiedades catalíticas similares, aunque difieren en la forma como se adhieren a la superficie de la membrana celular. Una parte importante de los tratamientos existentes en el mercado dirigidos a la EA tienen como objetivo modular la actividad de la acetilcolinesterasa, basándose en la llamada hipótesis colinérgica. Ésta hace alusión a un déficit en la función colinérgica cerebral como origen del daño cognitivo. Por ello, los fármacos desarrollados bajo esta hipótesis tienen como objeto el aumento del nivel del neurotransmisor cerebral acetilcolina gracias a la inhibición de la AChE, que lo degrada. Por otro lado, el descubrimiento reciente de que la AChE podría interactuar con el Aβ, favoreciendo su agregación y participando así en su toxicidad, ha renovado el interés en la investigación de nuevos inhibidores de esta enzima.

¹⁸⁸ (a) Utku, S.; Gokce, M.; Orhan, I.; Sahin, M. F. *Arzneim.-Forsch.* **2011**, *61*, 1–7. Para una revisión, véase: (b) Grundman, M.; Thal, L. J. *Neurol. Clin.* **2000**, *18*, 807–828.

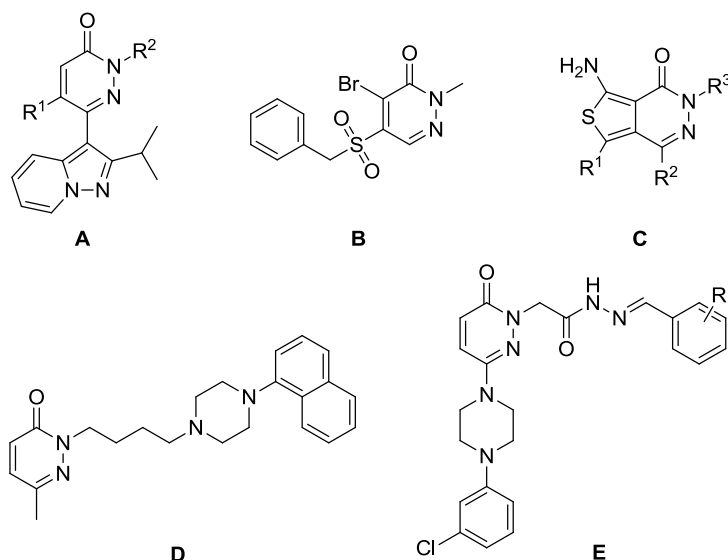


Figura 7. Piridazinonas con actividad neuroprotectora

En lo que respecta a las piridazinas, los resultados en el contexto que estamos considerando han sido prometedores (Figura 8). Por ejemplo, la piridazina **F** inhibe el proceso de la agregación de β -amiloide y provoca, tanto *in vitro* como *in vivo*, la destrucción de los agregados de A β .¹⁸⁹ Asimismo, la piridazina **G** es un inhibidor selectivo de la sobreproducción de la citocina¹⁹⁰ asociada, a su vez, a la sobreproducción de A β en el hipocampo.¹⁹¹ La piridazina **H** provoca la destrucción *in vivo* de agregados de A β .¹⁹² Algunas piridazinas como **I**, **J**,¹⁹³ y **K**¹⁹⁴ han mostrado capacidad inhibitoria hacia acetilcolinesterasa (AChE). Hemos de indicar también que

¹⁸⁹ (a) Scopes, D. I. C.; O'Hare, E.; Jeggo, R.; Whyment, A. D.; Spanswick, D.; Kim, E.-M.; Gannon, J.; Amijee, H.; Treherne, J. M. *Brit. J. Pharmacol.* **2012**, *167*, 383-392. (b) O'Hare, E.; Scopes, D. I. C.; Treherne, J. M.; Norwood, K.; Spanswick, D.; Kim E.-M. *Behav. Brain Res.* **2010**, *210*, 32-37. (c) Walsh, D. M.; Townsend, M.; Podlisny, M. B.; Shankar, G. M.; Fadeeva, J. V.; El Agnaf, O.; Hartley, D. M.; Selkoe, D. J. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 2455-2462. (d) Nakagami, Y.; Nishimura, S.; Murasugi, T.; Kaneko, I.; Meguro, M.; Marumoto, S.; Kogen, H.; Koyama, K.; Oda, T. *Brit. J. Pharmacol.* **2002**, *137*, 676-682.

¹⁹⁰ Las citosinas o citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación, diferenciación y crecimiento celular. Controlan muchas funciones fisiológicas críticas tales como inflamación, respuesta inmune, reparación tisular y apoptosis entre otros procesos biológicos. Cada citocina se une a un receptor de superficie celular específico generando cascadas de señalización celular que alteran la función celular. Esto incluye la regulación positiva o negativa que resultan en la producción de otras citocinas, o un aumento en el número de receptores de superficie para otras moléculas, o la supresión de su propio efecto mediante retroregulación.

¹⁹¹ Ranaivo, H. R.; Craft, J. M.; Hu, W.; Guo, L.; Wing, L. K.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 662-670.

¹⁹² (a) Huang, Y.; Li, T.; Eatherton, A.; Mitchell, W. L.; Rong, N.; Ye, L.; Yang, X.-J.; Jin, S.; Ding, Y.; Zhang, J.; Li, y.; Wu, Y.; Jin, Y.; Sang, Y.; Cheng, Z.; Browne, E.R.; Harrison, D. C.; Hussain, I.; Wan, Z.; Hall, A.; Lau, L.-F.; Matsuoka, Y. *Neuropharmacology* **2013**, *70*, 278-286. (b) Wan, Z.; Hall, A.; Jin, Y.; Xiang, J.-N.; Yang, E.; Eatherton, A.; Smith, B.; Yang, G.; Yu, H.; Wang, J.; Ye, L.; Lau, L.-F.; Yang, T.; Mitchell, W.; Cai, W.; Zhang, X.; Sang, Y.; Wang, Y.; Tong, Z.; Cheng, Z.; Hussain, I.; Elliott, J. D.; Matsuoka, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4016-4019.

¹⁹³ Du, H.-Z.; Zhang, C.-F.; Li, M.-Y.; Yang, P. *Neurosci. Lett.* **2006**, *402*, 159-163.

¹⁹⁴ Contreras, J.-M.; Parrot, I.; Sippl, W.; Rival, Y. M.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2707-2718.

algunas 4-aril-3,6-diesterilpiridazinas **L** se han utilizado como agentes de imagen en microscopía de fluorescencia, marcando, en ensayos *in vivo* y con alta especificidad, las placas β -amiloide y los ovillos neurofibrilares formados en la EA en ensayos *in vivo*.¹⁹⁵

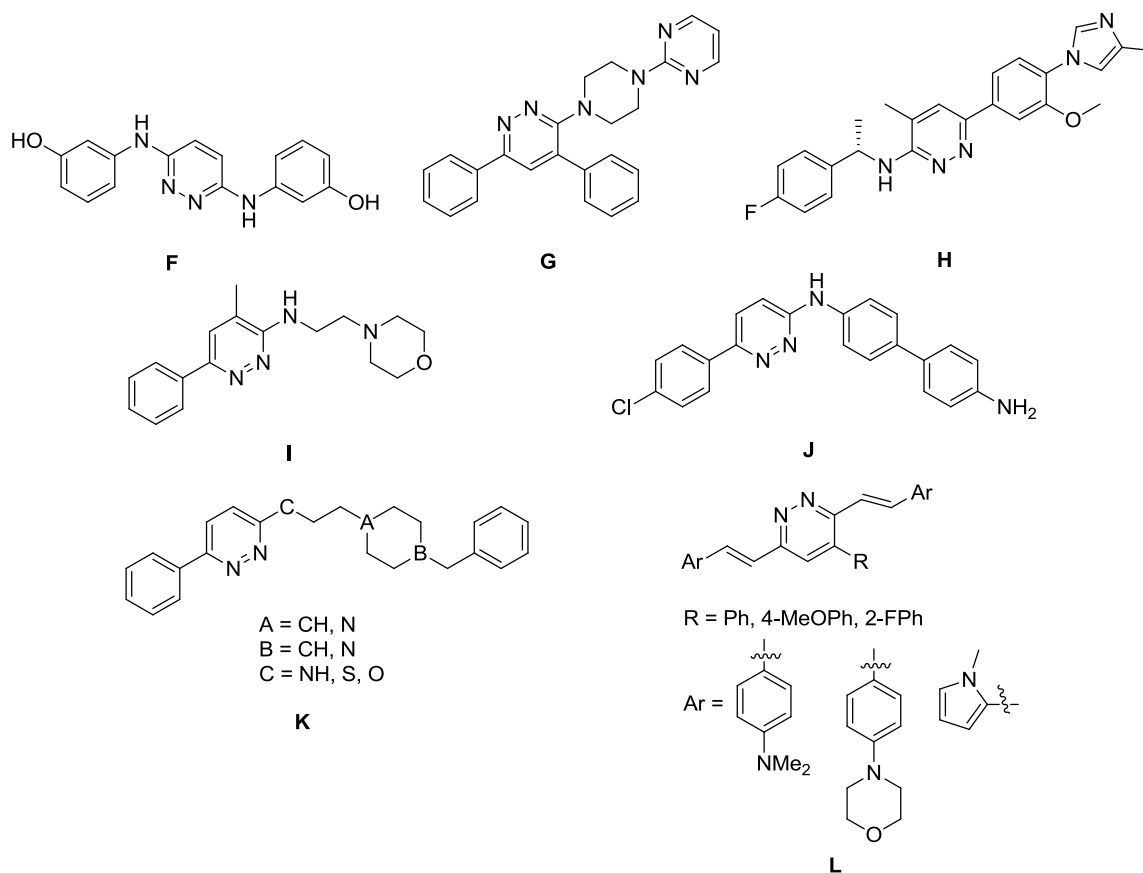


Figura 8. Piridazinas con actividad neuroprotectora

Lo anteriormente expuesto viene a justificar la importancia de los compuestos con esqueleto de piridazina, no sólo en el posible tratamiento de la EA, sino también en su diagnóstico. Todo ello avala nuestro interés en el uso de los compuestos **12** como productos de partida para la síntesis de las piridazinonas **13** y piridazinas **14**. En términos concretos, los objetivos marcados en el desarrollo de este capítulo y el método de trabajo llevado a cabo se resumen a continuación.

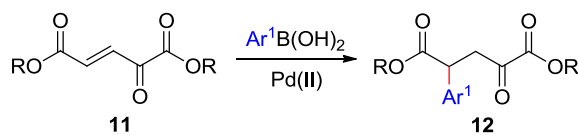
2. OBJETIVOS

En el presente capítulo, nuestros esfuerzos se han centrado en el desarrollo de procedimientos encaminados a llevar a cabo la adición conjugada de ácidos arilborónicos a los ésteres cetoglucutónicos **11**. Ello permitirá utilizar los compuestos resultantes **12** para la obtención de las piridazinonas **13** y de las piridazinas **14**.

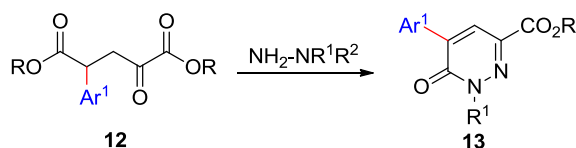
¹⁹⁵ Bolaender, A.; Kieser, D.; Voss, C.; Bauer, S.; Schoen, C.; Burgold, S.; Bittner, T.; Hoelzer, J.; Heyny-von Haussen, R.; Mall, G.; Goetschy, V.; Czech, C.; Knust, H.; Berger, R.; Herms, J.; Hilger, I.; Schmidt, B. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9170-9180.

De acuerdo con estos objetivos, hemos dividido el capítulo en los siguientes apartados:

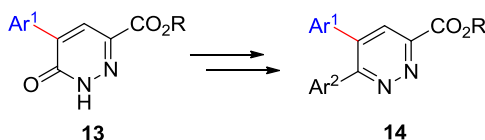
- a) Adición conjugada de ácidos arilborónicos a los sustratos **11** catalizada por Pd(II).



- b) Síntesis de las piridazinonas **13**, ensayos farmacológicos de las mismas y resumen de resultados.



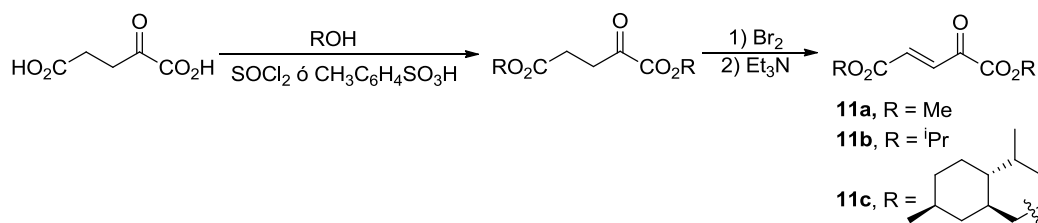
- c) Síntesis de las piridazinas **14**.



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

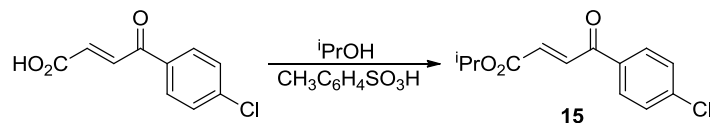
Los compuestos de partida **11** fueron preparados a partir del ácido 2-cetoglutarónico y los correspondientes alcoholes mediante un procedimiento en tres etapas, y de acuerdo con un protocolo experimental previamente descrito (Esquema 45).¹⁹⁶ Los compuestos **11** se prepararon empleando entre 2 y 5 g de ácido 2-cetoglutarónico y fueron obtenidos con rendimientos comprendidos entre el 70-79%.



Esquema 45. Síntesis de los materiales de partida **11**

¹⁹⁶ (a) Carrigan, C. N.; Bartlett, R. D.; Esslinger, C. S.; Cybulski, K. A.; Tongcharoensirikul, P.; Bridges, R. J.; Thompson, C. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2260-2276. (b) Drioli, S.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Tossut, L.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 2713-2728.

El compuesto de partida **15** fue sintetizado por esterificación del ácido (*E*)-4-(4-clorofenil)-4-oxobuten-2-oico con isopropanol (Esquema 46).



Esquema 46. Síntesis del material de partida **15**

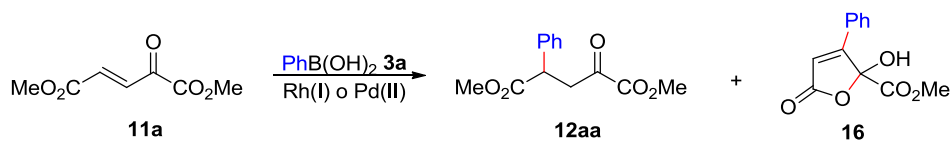
3.2. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS A LOS COMPUESTOS DE ESTRUCTURA GENERAL 11

Nuestro trabajo comenzó con la exploración de diferentes sistemas catalíticos previamente utilizados en otras adiciones conjugadas de ácidos arilborónicos a diferentes sustratos. Para ello, consideramos como modelo la adición del ácido fenilborónico **3a** al diéster **11a** (Tabla 6).¹⁹⁷

Según se ha indicado con anterioridad (Capítulo I), el metal más utilizado como catalizador en las adiciones conjugadas de ácidos borónicos ha sido el Rh(I). Por ello empezamos explorando este tipo de catálisis. Sin embargo, tanto con un catalizador neutro (Tabla 6, entradas 1 - 3) como con un catalizador catiónico de Rh(I) (Tabla 6, entrada 4) se recuperó el material de partida sin reaccionar. Se comenzó entonces la exploración de los catalizadores de Pd(II). Con excepción del sistema Pd₂(dba)₃CHCl₃/Ph₃P/Cs₂CO₃ (Tabla 6, entrada 5), con el que se recuperó el material de partida, la adición de **3a** en presencia de diferentes tipos de catalizadores de Pd(II) (Tabla 6, entradas 6 - 17) tuvo lugar conduciendo a la formación de dos productos de reacción en proporciones variables: el procedente de la adición conjugada a la cetona **12aa**, y la furanona **16**.¹⁹⁸ La adición directa del nucleófilo a la cetona (adición 1,2) no fue observada en ningún caso. En particular, los catalizadores dicatiónicos de Pd(II) generados con Pd(OCOCF₃)₂, dppben y HBF₄ (Tabla 6, entrada 8), y Pd(acac)₂, Cu(BF₄)₂ y dppben, dieron como resultado buenas conversiones del material de partida (Tabla 6, entradas 9 - 17). Los mejores resultados fueron obtenidos con el sistema Pd(acac)₂, Cu(BF₄)₂, dppben en dioxano:H₂O (8:2) (Tabla 6, entrada 9). Este resultado puede ser comparado con los obtenidos usando otras mezclas de disolventes (Tabla 6, entradas 10 - 15) u otras fosfinas (Tabla 6, entradas 16 y 17).

¹⁹⁷ (a) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por [Rh(cod)Cl]₂ véase, por ejemplo: Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6000-6004. (b) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por [Rh(cod)₂]BF₄ véase, por ejemplo: De la Herrán, G.; Segura, A.; Csáky, A. G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 961-964. (c) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Pd₂(dba)₃CHCl₃ véase referencia 128c. (d) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Pd(OAc)₂ véase referencia 128b. (e) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Pd(OCOCF₃)₃ véase referencia 128a. (f) Para reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos catalizadas por Pd(acac)₂, véase por ejemplo: Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, 23, 4317-4324.

¹⁹⁸ (a) Miki, K.; Kondo, R.; Renganathan, V.; Mayfield, M. B.; Gold, M. H. *Biochemistry* **1988**, 27, 4787-4794. (b) Miki, K.; Renganathan, V.; Mayfield, M. B.; Gold, M. H. *FEBS Lett.* **1987**, 210, 199-203.

Tabla 6. Adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** al compuesto **11a**: Catálisis con Rh(I) y Pd(II).^a


Entrada	Catalizador (% mol)	Aditivos (Eq.)	Disolvente	12aa ^b (%)	16 ^b (%)
1	[Rh(cod)Cl] ₂ (5)	K ₃ PO ₄ (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	- ^c	- ^c
2	[Rh(cod)Cl] ₂ (5)	Et ₃ N (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	- ^c	- ^c
3	[Rh(cod)Cl] ₂ (5)	Ba(OH) ₂ (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	- ^c	- ^c
4	[Rh(cod) ₂]BF ₄ (5)	Et ₃ N (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	- ^c	- ^c
5	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ (2.5)	PPh ₃ (0.05) Cs ₂ CO ₃ (1.0)	Tolueno	- ^c	- ^c
6	Pd(OAc) ₂ (5)	2,2'-bpy (0.2)	AcOH:THF:H ₂ O 1:0.5:0.1	16	28
7	Pd(OAc) ₂ (5)	2,2'-bpy (0.2)	CH ₃ NO ₂	5	8
8	Pd(OCOFCF ₃) ₂ (5)	dppben (0.055) HBF ₄ (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	18	35
9	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 8:2	40	60
10	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 7:3	40	60
11	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 10:1	38	52
12	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 10:0.5	47	53
13	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	THF:H ₂ O 8:2	16	29
14	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	MeOH:H ₂ O 8:2	26	43
15	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	EtOH 96%	30	43
16	Pd(acac) ₂ (5)	dpp(ethy) (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 8:2	10	26
17	Pd(acac) ₂ (5)	dppp (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 8:2	17	30

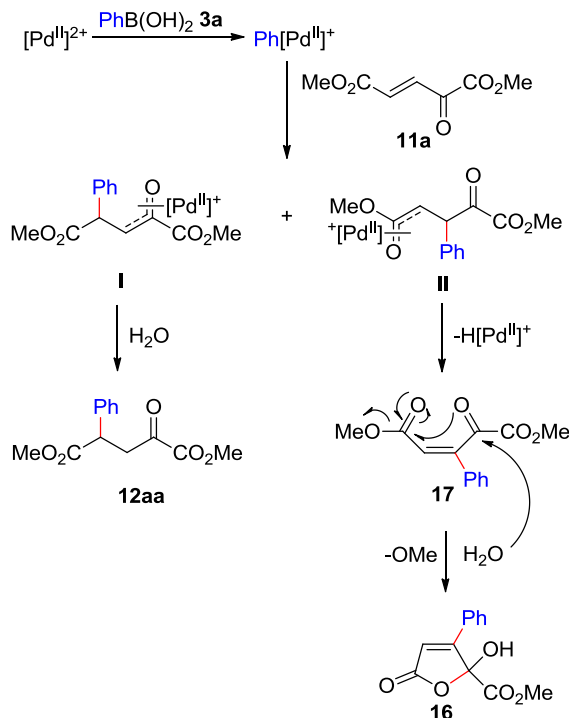
a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 18 h.

b) Los compuestos **12aa** y **16** fueron separados mediante cromatografía sobre gel de sílice. En la tabla se indican los rendimientos obtenidos después de la purificación.

c) Sólo se recuperó material de partida sin reaccionar.

La formación del compuesto **12aa** se puede explicar (Esquema 47) a partir de la adición de la especie Ph-[Pd(II)]⁺, generada por transmetalación del ácido borónico **3a**, a la posición β con respecto a la cetona, seguida de protonación de la especie oxa-π-alilílica **I**. Por otra parte, la formación de la furanona **16** se puede explicar mediante la adición inicial de la especie Ph-[Pd(II)]⁺ con la regioquímica alternativa, es decir, a la posición β con respecto al éster, en una reacción de tipo Heck a través del intermedio **II**.

El compuesto resultante **17** no fue detectado sino que experimentó adición de agua *in situ* proporcionando **16**.

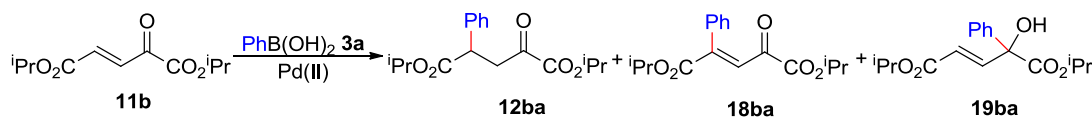


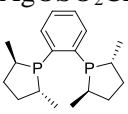
Esquema 47. Curso de reacción para la formación de los productos **12aa** y **16**

El empleo del éster isopropílico **11b** como material de partida en lugar del metílico **11a** nos permitió mejorar la selectividad de la reacción. Por ello nos propusimos optimizar las condiciones para esta reacción modificando los disolventes y aditivos empleados (Tabla 7).

Los mejores resultados se observaron empleando el complejo dicatiónico de Pd(II) formado a partir de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ (5% mol), dppben (5.5% mol) y HBF_4 (1.0 equiv.) en THF/ H_2O (10:1) (Condiciones A) (Tabla 7, entrada 4). En lo que a rendimiento se refiere, las mejores condiciones encontradas consistieron en el empleo de $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (5% mol), dppben (0.05 equiv.) y $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ (0.2 equiv.) en dioxano: H_2O (8:2) (Condiciones B) (Tabla 7, entrada 2). No obstante, y bajo estas condiciones, también se obtuvo una mayor cantidad de compuesto **18ba**.

Es destacable que, en el caso del compuesto **11b** (éster isopropílico) (Tabla 7), tanto la reacción de tipo Heck como la adición conjugada tuvieron lugar con respecto al grupo carbonilo cetónico mientras que en el caso del sustrato **11a** (éster metílico) (Tabla 6) se obtuvo la lactona **16**, como resultado de la reacción tipo Heck con respecto al grupo éster.

Tabla 7. Adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** al compuesto **11b**. Catálisis con Pd(II).^a


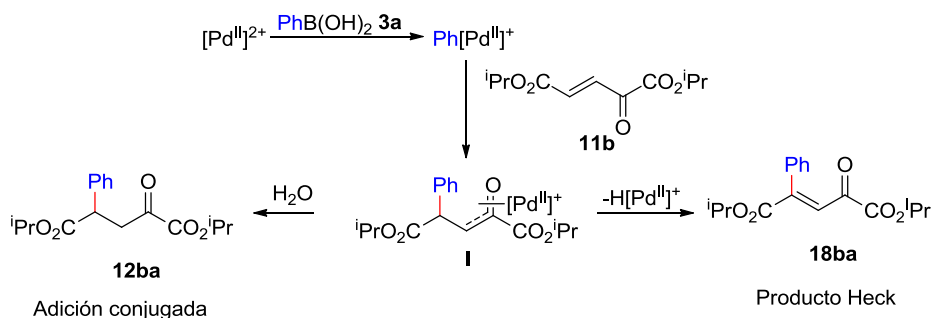
Entrada	Catalizador (% mol)	Aditivos (Eq.)	Disolvente	Proporción 12ba/18ba/19ba ^b (rendimiento, %) ^c
1	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 10:1	80:20:0 (70)
2	Pd(acac) ₂ (5)	dppben (0.05) Cu(BF ₄) ₂ (0.2)	Dioxano:H ₂ O 8:2	80:20:0 (86)
3	Pd(OCOCF ₃) ₂ (5)	dppben (0.055) HBF ₄ (1.0)	Dioxano:H ₂ O 10:1	90:10:0 (30)
4	Pd(OCOCF ₃) ₂ (5)	dppben (0.055) HBF ₄ (1.0)	THF:H ₂ O 10:1	90:10:0 (65)
5	Pd(OCOCF ₃) ₂ (5)	dppben (0.055) AgOSO ₂ CF ₃ (1.0)	THF:H ₂ O 10:1	90:10:0 (60)
6	Pd(OCOCF ₃) ₂ (5)	dppben (0.055) HBF ₄ (1) AgOSO ₂ CF ₃ (1.0)	THF:H ₂ O 10:1	90:10:0 (63)
7	Pd(OCOCF ₃) ₂ (5)	 (0.055) HBF ₄ (1)	THF:H ₂ O 10:1	50:15:35 (41)

a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 18 h.

b) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz). Señales clave: δ (ppm): **12ba**, dd, 4.06; **18ba**, s, 6.38; **19ba**, d, 6.34.

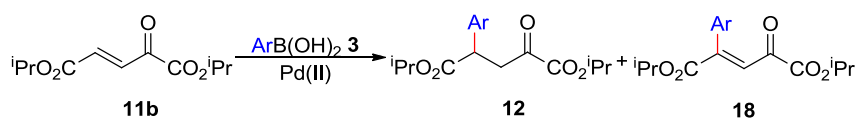
c) Rendimientos aislados del compuesto **12ba** después de purificación sobre gel de sílice.

La formación de los compuestos **12ba** y **18ba** se puede explicar mediante la adición de la especie Ph-[Pd(II)]⁺, generada por transmetalación del ácido borónico **3a**, a la posición β con respecto a la cetona, seguida de protonación de la especie oxa-π-alilílica **I**, en el caso del producto de adición conjugada **12ba**, o de una β eliminación de hidrógeno en el caso del producto tipo Heck **18ba** (Esquema 48).


Esquema 48. Curso de reacción para la formación de los compuestos **12ba** y **18ba**.

Las condiciones de reacción optimizadas se aplicaron a la adición de otros ácidos arilborónicos **3** sustituidos con grupos electrodonadores o grupos electroattractores (Tabla 8).

Tabla 8. Adición conjugada de diferentes ácidos arilborónicos **3** al compuesto **11b**.^a



Entrada	3, Ar	Condiciones	Proporción 12/18, ^b (rendimiento, %) ^c
1	3b , 4-CF ₃ -C ₆ H ₄	A	12bb/18bb 95:5 (53)
2	3c , 4-F-C ₆ H ₄	A	12bc/18bc 95:5 (63)
3	3e , 4-Br-C ₆ H ₄	A	12be/18be 100:0 (61)
4	3k , 3,4-diCl-C ₆ H ₃	A	12bk/18bk 100:0 (48)
5	3i , 2-F-C ₆ H ₄	A	12bi/18bi 60:40 (25)
6	3o , 3,4-(O-CH ₂ -O)-C ₆ H ₃	A	12bo/18bo 90:10 (64)
7	3d , 4-MeO-C ₆ H ₄	A	Mezcla de productos
8	3h , 2-MeO-C ₆ H ₄	A	Mezcla de productos
9	3f , 3,4-diMeO-C ₆ H ₃	A	Mezcla de productos
10	3c , 4-F-C ₆ H ₄	B	12bc/18bc 75:25 (80)
11	3d , 4-MeO-C ₆ H ₄	B	12bd/18bd 65:35 (74) ^d

a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 18 h.

b) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz).

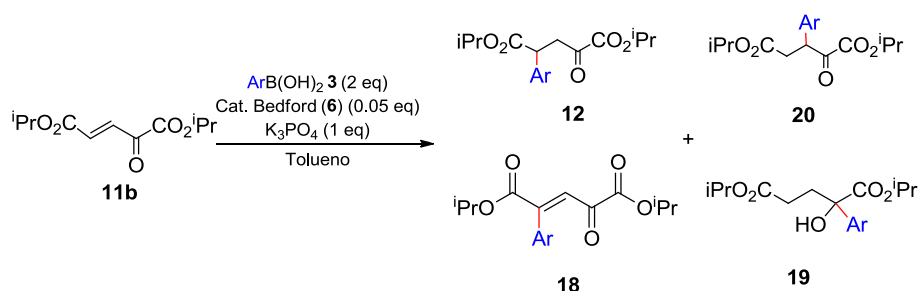
c) Rendimientos de los compuestos **12** aislados después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

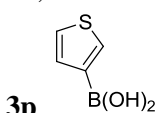
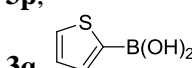
d) Los productos **12bd** y **18bd** no pudieron ser separados. Se expresa el rendimiento conjunto en ambos.

En general, con el sistema catalítico formado por Pd(OCOCF₃)₂, dppben y HBF₄, cuando el resto aromático del ácido borónico está sustituido por grupos electroattractores, se observaron buenos resultados en la regioquímica de la reacción (Tabla 8, entradas 1 - 4). Sin embargo, y con excepción del dioxolano **3o** (Tabla 8, entrada 6), la adición de ácidos fenilborónicos sustituidos por grupos metoxi proporcionaba mezclas de productos difíciles de separar y caracterizar (Tabla 8, entradas 7 - 9). En ese caso, el uso de las condiciones alternativas empleando Pd(acac)₂, dppben y Cu(BF₄)₂, resultó ventajoso al permitir la obtención de los productos deseados y proceder a su separación si bien la regioquímica de la reacción resultó ser inferior (Tabla 8, entrada 11). Es de destacar que la sustitución en posición *orto* del resto aromático en el ácido fenilborónico por un átomo de flúor condujo a una disminución del rendimiento (se recuperaba producto de partida sin reaccionar) y proporcionó peores resultados en lo que a regioquímica se refiere (Tabla 8, entrada 5).

Una vez comprobado que el empleo de los catalizadores de paladio indicados proporcionaba el producto de adición conjugada, pero siempre acompañado de cantidades variables del producto Heck, decidimos explorar otros catalizadores de paladio que se habían demostrado útiles en la bibliografía en este tipo de transformaciones. Con estos fines, estudiamos la reacción entre el compuesto **11b** y los ácidos arilborónicos **3** usando como catalizador el paladaciclo **6** (Véase anteriormente Figura 5, capítulo II), desarrollado por Bedford y colaboradores (Tabla 9).¹³⁰

Tabla 9. Adición conjugada de diferentes ácidos arilborónicos **3** al compuesto **11b** catalizada por el paladaciclo **6**.^a



Entrada	3, Ar	Proporción 12/18/20, ^b (rendimiento, %) ^c
1	3a , Ph	12ba/18ba/20ba 75:10:15 (70)
2	3b , 4-CF ₃ -C ₆ H ₄	12bb/18bb/20bb 75:10:15 (60)
3	3c , 4-F-C ₆ H ₄	12bc/18bc/20bc 75:10:15 (68)
4	3e , 4-Br-C ₆ H ₄	12be/18be/20be 75:15:10 (68)
5	3k , 3,4-diCl-C ₆ H ₃	12bk/18bk/20bk 70:15:15 (64)
6	3i , 2-F-C ₆ H ₄	12bi/18bi/20bi 55:10:35 (45)
7	3j , 2-Br-C ₆ H ₄	12bj/18bj/20bj 50:10:40 (71) ^d
8	3o , 3,4-(O-CH ₂ -O)-C ₆ H ₃	12bo/18bo/20bo 70:10:20 (59)
9	3d , 4-MeO-C ₆ H ₄	Mezcla de productos
10	3p , 	Mezcla de productos
11	3q , 	19bq (79)

a) Las reacciones se llevaron a cabo a t.a. durante 18 h.

b) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz).

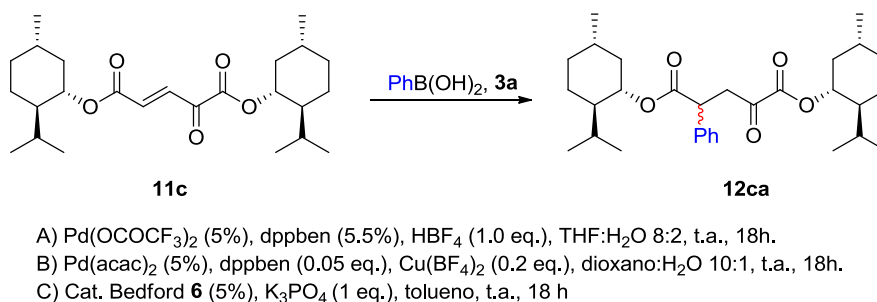
c) Rendimientos aislados de los compuestos **12** después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

d) Los productos **12bj** y **20bj** no pudieron ser separados. Se expresa el rendimiento conjunto en ambos.

En este caso, observamos buenas conversiones y la formación de los compuestos **12** como productos mayoritarios. Sin embargo también se detectaron los productos tipo Heck **18**, junto con los productos **20** procedentes de la adición conjugada alternativa. De

nuevo, al igual que en los resultados obtenidos con el sistema formado por $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, dppben y HBF_4 , cuando el grupo fenilo del ácido borónico estaba sustituido por grupos electroattractores se observaron mejores resultados (Tabla 9, entradas 2 - 5), que cuando estaba sustituido por grupos electrodonadores (Tabla 9, entradas 8 y 9). Los resultados observados para ácidos fenilborónicos sustituidos en posición *orto* también eran similares a los observados previamente con los otros catalizadores ensayados (Tabla 9, entradas 6 y 7). En este caso, se estudiaron también ácidos heteroarilborónico: El ácido 3-tienilborónico **3p** permitió obtener una mezcla de productos difíciles de aislar y caracterizar (Tabla 9, entrada 10). Con el ácido 2-tienilborónico **3q**, se obtuvo, como único producto de reacción el alcohol **19bq**, resultante de la adición 1,2 al grupo carbonilo cetónico (Tabla 9, entrada 11).

Una vez optimizado el proceso y extendido a una conveniente variedad estructural de ácidos borónicos, se consideró la reacción en su vertiente asimétrica empleando para ello un material de partida quiral. Con estos fines, preparamos el compuesto **11c**, con los dos grupos carboxilo esterificados con un resto mentol. Desafortunadamente, la adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** a **11c** en diferentes condiciones experimentales (Esquema 49) proporcionó el producto de adición conjugada **12ca** como mezcla 50:50 de diastereómeros observándose también la formación de los productos Heck en los crudos de reacción.



Esquema 49. Adición conjugada de ácido fenilborónico **3a** al sustrato **11c**.

Por último, estudiamos la adición conjugada del ácido fenilborónico **3a** al sustrato **15** (Figura 9), en el que en lugar de un grupo éster unido al grupo carbonilo cetónico existe un anillo aromático. El propósito de este ensayo era estudiar la influencia de las características electrónicas (electroacepción) del sustituyente unido al grupo carbonílico cetónico sobre el proceso de adición conjugada. En este caso, el empleo de una cetona menos electroaceptora, hace que en los tres casos considerados (empleando como catalizadores $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$ y el catalizador de Bedford **6**) se obtuvieran mezclas complejas de reacción en las que, si bien se detectaron los productos Heck y los productos de adición conjugada, éstos no consiguieron aislarse de la masa de reacción.

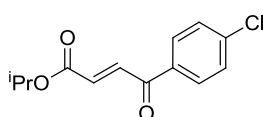


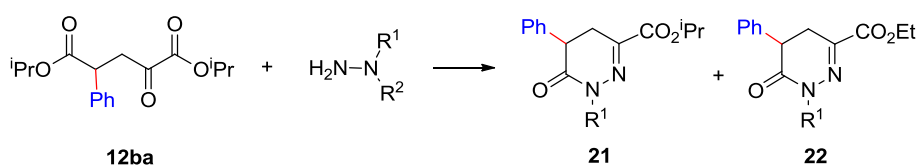
Figura 9. Material de partida **15**

3.3. SÍNTESIS DE LAS PIRIDAZINONAS 13

La conversión de los productos de adición conjugada **12** en la piridazinonas **13** se llevó a cabo por reacción con las correspondientes hidrazinas, seguida de tratamiento con bromo en medio ácido.¹⁹⁹

En los primeros estudios los esfuerzos sintéticos se centraron en la transformación del compuesto **12ba** en las 4,5-dihidropiridazin-3(2H)-onas **21**, por reacción con diferentes hidrazinas en distintas condiciones de reacción, con objeto de encontrar las condiciones óptimas para la ciclación (Tabla 10).

Tabla 10. Ciclación del compuesto **12ba** a las dihidropiridazinonas **21** y **22**.^a



Entrada	R ¹	R ²	Condiciones (eq.)	Disolvente	Relación 21/22, ^b (rendimiento, %) ^c
1	H	H	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O (5.0) AcOH (3.0)	CH ₂ Cl ₂	21a/22a 100:0 (88)
2	H	H	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O (1.0) NaOAc (1.0)	EtOH	21a/22a 45:55 (53)
3	Me	Me	NH ₂ NMe ₂ (5.0) AcOH (3.0)	CH ₂ Cl ₂	21b/22b 100:0 (75)
4	Bn	H	NHBnNH ₂ ·2HCl (5.0) AcOH (3.0)	CH ₂ Cl ₂	21c/22c 100:0 (73)
5	Bn	H	NHBnNH ₂ ·2HCl (1.1) NaOAc (1.0)	EtOH	21c/22c 75:25 (45)
6	Bn	H	NHBnNH ₂ ·2HCl (2.0)	EtOH	21c/22c 75:25 (59)

a) Las reacciones se llevaron a cabo a reflujo durante 24 h.

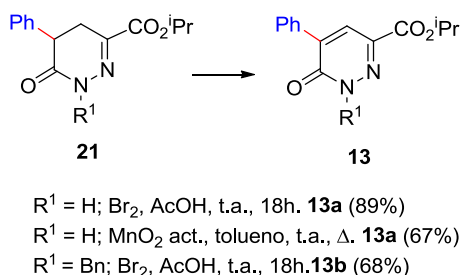
b) Determinada por integración de los espectros ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) del crudo de reacción.

c) Rendimientos aislados de los compuestos **21** después de purificación sobre gel de sílice.

Las mejores condiciones encontradas para esta ciclación consistieron en el empleo de hidrazina y ácido acético en diclorometano. El empleo de etanol como disolvente provocó la reacción de transesterificación del éster isopropílico, obteniéndose mezclas de los productos **21** y **22** (Tabla 10, entradas 2, 5 y 6). De esta manera, se prepararon los compuesto **21a-c**, con H, Me y Bn como sustituyentes del nitrógeno respectivamente (Tabla 10, entradas 1, 3 y 4).

¹⁹⁹ La síntesis de piridazinonas a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos por reacción con hidrazinas, seguida de aromatización es un procedimiento general para la obtención de estos compuestos. Véase, por ejemplo: Lee, S.-G.; Kim, J.-J.; Kim, H.-K.; Kweon, D. H.; Kang, Y.-J.; Chob, S.-D. ; Kim, S.-K.; Yoon, Y.-J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1463-1480.

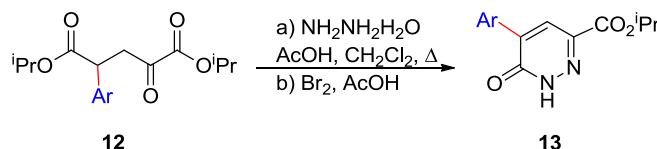
La aromatización de los compuestos **21** se llevó a cabo tanto empleando MnO_2 en tolueno a reflujo como utilizando bromo en ácido acético a t.a. (Esquema 50). En este último caso se obtuvieron rendimientos más elevados.



Esquema 50. Aromatización de los compuestos **21**.

Tal como se indicará posteriormente en el resumen de resultados farmacológicos para este tipo de compuestos, las piridazinonas sustituidas con un grupo bencilo, presentaron una alta toxicidad en los ensayos de viabilidad celular, por lo que, para el resto de compuestos **12**, la ciclación y aromatización se llevó a cabo empleando la hidrazina sin sustituir. Por otra parte, en la preparación de los restantes compuestos, las dihidropiridazinonas intermedias **21** no fueron aisladas sino que la transformación del compuesto **12** en las piridazinonas **13** se llevó a cabo en una sola etapa (Tabla 11).

Tabla 11. Síntesis de las piridazinonas **13** a partir de los compuestos **12**.



Entrada	12, Ar	13 (Rto, %) ^a
1	12bb , 4- CF_3 - C_6H_4	13c (55)
2	12bc , 4-F- C_6H_4	13d (54)
3	12bk , 3,4-diCl- C_6H_3	13e (50)
4	12bi , 2-F- C_6H_4	13f (45)
5	12bo , 3,4-(O- CH_2 -O)- C_6H_3	13g (71)
6	12bd , 4-MeO- C_6H_4	13h (52)

a) Rendimientos en producto aislado después de purificación sobre gel de sílice.

3.4. RESUMEN DE RESULTADOS FARMACOLÓGICOS DE LAS PIRIDAZINONAS 13

La actividad biológica de los compuestos **13** y **21** previamente sintetizados, fue evaluada en los tres procesos claves en el desarrollo de la EA: la agregación de $\text{A}\beta$, la

actividad de β -secretasa y la generación intracelular de ROS. Los resultados se muestran en la Tabla 12.²⁰⁰

Hemos de destacar, como se ha indicado anteriormente, que los dos derivados N-bencilados **21c** y **13b** resultaron ser citotóxicos en relación con la APPswe²⁰¹ a concentración 20 μ M, por lo que fueron descartados en los ensayos *in vitro*. El resto de los compuestos estudiados no mostró este comportamiento.

Tabla 12. Actividades farmacológicas de los compuestos **13** y **21** en los ensayos farmacológicos reseñados.

Compuesto	Inhibición de la agregación de A β , IC ₅₀ (μ M)	Desagregación de las placas de A β , IC ₅₀ (μ M)	Inhibición de la actividad de β -secretasa a concentración 10 μ M, (%)	Inhibición de la generación de ROS, IC ₅₀ (μ m)
13a	8.302 \pm 0.422	8.345 \pm 0.593	38.89 \pm 1.704	1.508 \pm 0.326
13c	7.132 \pm 0.390	7.153 \pm 0.505	22.81 \pm 2.638	6.116 \pm 0.161
13d	6.888 \pm 0.197	8.200 \pm 0.255	27.62 \pm 0.831	0.444 \pm 0.135
13g	6.307 \pm 0.388	7.759 \pm 0.569	20.49 \pm 0.816	2.415 \pm 0.391
21a	6.909 \pm 0.239	7.482 \pm 0.141	-	3.035 \pm 0.190
21b	6.215 \pm 0.155	7.885 \pm 0.777	25.83 \pm 1.952	1.879 \pm 0.508

En lo que respecta a la inhibición de la agregación de A β (IC₅₀ = 8.3–6.2 μ M), desagregación de las placas ya formadas (IC₅₀ = 8.3–7.1 μ M) e inhibición de la actividad de β -secretasa (39–20% a concentración 10 μ M), todos los compuestos ensayados resultaron ser activos. Además, también mostraron inhibición de la generación intracelular de ROS (IC₅₀ = 3.0–0.4 μ M), siendo el compuesto **13d** especialmente interesante (IC₅₀ = 0.444 \pm 0.135 μ M). Una evaluación comparativa de estas actividades frente a las de aquellos compuestos de estructura similar reseñados en las figuras 7 y 8, la entendemos fuera del contexto de esta Memoria y será realizada en su momento.²⁰⁰

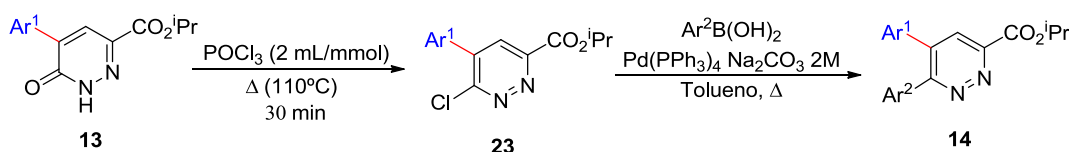
²⁰⁰ Lda. Andrea Ortega Mardones, Tesis Doctoral, UCM (En curso).

²⁰¹ La APPswe, también conocida como APP KM670/671NL o “mutación sueca” es una doble mutación de la enzima β -secretasa resultante de la sustitución de dos aminoácidos, lisina y metionina, por asparagina y leucina. Su nombre proviene de su descubrimiento, llevado a cabo en 1992 estudiando muestras de ADN procedentes de dos familias suecas genéticamente relacionadas. Se trata de una mutación extremadamente rara que produce un notable incremento de los niveles de A β ₄₀ y A β ₄₂. Por lo tanto, y en resumen, en este contexto los compuestos **32c** y **7b** pueden considerarse como inductores y no como inhibidores de la EA. Véase: Haas, C.; Lemere, C. A.; Citron, M.; Seubert, P.; Schenk, D.; Lannfett, L.; Selkoe, D. J. *Nature Med.*, **1995**, *1*, 1291-1296.

3.5. SÍNTESIS DE LAS PIRIDAZINAS 14

A la vista de los resultados farmacológicos obtenidos para las piridazinonas **13**, nos planteamos su transformación en las piridazinas **14** debido a que, según los antecedentes bibliográficos consultados, estos compuestos podrían ser potencialmente activos en el tratamiento de la EA (Véase anteriormente Figura 8). La transformación de las piridazinonas **13** en piridazinas **14** resultó sencilla, implicando únicamente dos reacciones: una reacción de sustitución nucleófila aromática seguida de una reacción de Suzuki. Así, el tratamiento de las piridazinonas **13** con POCl_3 a reflujo permitió obtener las cloropiridazinas **23** que no fueron aisladas de la mezcla de reacción. La presencia del cloro en estas piridazinas, permitió, a su vez, la introducción de un segundo grupo arilo en la estructura en posición *orto* con respecto al primero, mediante una reacción de Suzuki.²⁰² De esta manera, se sintetizaron, mediante un procedimiento “*one-pot*”, seis ejemplos nuevos de piridazinas 1,2-diariladas. Los resultados están recogidos en la Tabla 13. Los correspondientes ensayos farmacológicos se encuentran actualmente en curso.²⁰⁰

Tabla 13. Síntesis de las piridazinas **14**.



Entrada	Piridazinona 13	Ar ¹	Ar ²	14 (Rto %) ^a
1	13a	Ph	Ph	14a (88)
2	13a	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	14b (42)
3	13a	Ph	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	14c (54)
4	13c	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	Ph	14d (70)
5	13c	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	14e (38)
6	13e	3,4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	14f (52)

a) Rendimientos aislados de los compuestos **14** después de purificación sobre gel de sílice.

4. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha estudiado la reacción de adición conjugada de ácidos arilborónicos a ésteres cetoglucutácnicos **11** empleando diferentes catalizadores de paladio. Esta es la primera vez que se han empleado catalizadores de paladio en las reacciones de adición conjugada de estos reactivos a compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados electrónicamente diferenciados. Entre los diferentes catalizadores ensayados

²⁰² Los acoplamientos de tipo Suzuki en cloropiridazinas han sido ampliamente estudiados. Véase, por ejemplo: Dai, X.; Chen, Y.; Garrell, S.; Liu, H.; Zhang, L. K.; Palani, A.; Hughes, G.; Nargund, R. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7758-7863 y referencias citadas.

para esta transformación, el catalizador dicatiónico de Pd(II) generado a partir de Pd(OCOCF₃)₂, dppben y HBF₄, proporcionó los mejores resultados en lo que se refiere a regioselectividad y minimización de los productos de acoplamiento de Heck no deseados.

Los productos de adición conjugada así obtenidos, han sido transformados en piridazinonas mediante un procedimiento en una sola etapa (*one-pot*). A su vez, dichos compuestos han constituido el material de partida para la preparación de piridazinas 1,2-diariladas.

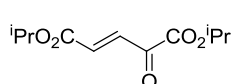
El conjunto de sistemas heterocíclicos sintetizados constituyen potenciales candidatos para el desarrollo de pequeñas moléculas lipofílicas que puedan ser utilizados como fármacos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, por actuación simultánea en el proceso de agregación del péptido β-amiloide y la inhibición de actividad de la enzima β-secretasa, teniendo también influencia en la generación intracelular de ROS.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos y los catalizadores empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

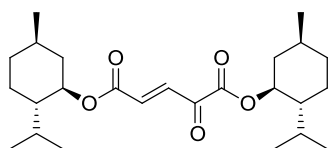
Síntesis de 11b:



Una disolución de ácido 2-cetaglutarónico (2.1 g, 14.6 mmol) y 2-propanol (3.4 mL, 43.9 mmol) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (140 mg, 0.7 mmol) en tolueno (44 mL) fue calentada a reflujo durante 18 h. empleando un Dean-Stark. Después de que la mezcla alcanzase t.a., se adicionó H₂O (10 mL). Las fases fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite amarillo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (73 mL) y se adicionó una disolución de Br₂ (1.1 mL, 22.0 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de que la mezcla alcanzase t.a. el disolvente fue evaporado a vacío obteniendo un aceite naranja que se disolvió en Et₂O (88 mL) y se adicionó Et₃N. Después de agitar durante 30 min. a t.a., la mezcla fue filtrada a través de gel de sílice. El disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (Hexano/Acetato de etilo 9:1) obteniendo un aceite amarillo (2.3 g, 70%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, *J*_{trans} = 16.1 Hz, 1H, CH=CH), 6.92 (d, *J*_{trans} = 16.1 Hz, 1H, CH=CH), 5.22 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH ⁱPr), 5.14 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH ⁱPr), 1.39 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH₃ ⁱPr), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH₃ ⁱPr) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 183.1 (C=O), 164.1 (C=O), 160.3 (C=O), 136.1 (CH=CH), 133.9 (CH=CH), 71.2 (CH ⁱPr), 69.3 (CH ⁱPr), 21.6 (2CH₃ ⁱPr), 21.5 (2CH₃ ⁱPr) ppm. IR (CHCl₃) ν 2985, 2939, 1723, 1246, 1098 cm⁻¹. MS *m/z* 251 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₁H₁₆O₅ (228.24): Calculado C: 57.88, H: 7.07. Encontrado C: 57.99, H: 7.14.

Síntesis de 11c:

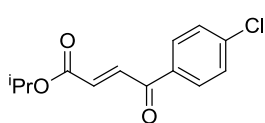


Una disolución de ácido 2-cetaglutarónico (2.1 g, 13.7 mmol) y mentol (6.4 g, 41.1 mmol) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (130 mg, 0.7 mmol) en tolueno (40 mL) fue calentada a reflujo durante 24 h. empleando un Dean-Stark. Después de que la mezcla alcanzase t.a., se adicionó H₂O (10 mL). Las fases fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (68 mL) y se adicionó una

disolución de Br₂ (1.1 mL, 22.0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de que la mezcla alcanzase t.a. el disolvente fue evaporado a vacío obteniendo un residuo que se redisolvió en Et₂O (55 mL) y se adicionó Et₃N (2.1 mL, 15.0 mmol). Después de agitar durante 30 min. a t.a., la mezcla fue filtrada a través de gel de sílice. El disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (Hexano/Acetato de etilo 9:1) obteniendo un aceite incoloro (4.1 g, 73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, *J*_{trans} = 16.0 Hz, 1H, CH=CH), 6.92 (d, *J*_{trans} = 16.0 Hz, 1H, CH=CH), 4.77-4.93 (m, 2H, CH-O), 0.70-2.10 (m, 36H) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 183.0 (C=O), 164.0 (C=O), 160.3 (C=O), 135.9 (CH=CH), 133.8 (CH=CH), 77.3 (CH-O), 75.6 (CH-O), 46.7 (CH-ⁱPr), 46.5 (CH-ⁱPr), 40.4 (CH-CH₂-CH), 40.1 (CH-CH₂-CH), 33.8 (CH₂-CH₂-CH-CH₃), 33.7 (CH₂-CH₂-CH-CH₃), 26.1 (CH-CH₃), 26.0 (CH-CH₃), 23.2 (CH₂-CH₂-CH-ⁱPr), 23.1 (CH₂-CH₂-CH-ⁱPr), 22.0 (CH₃-CH-CH₂), 21.9 (CH₃-CH-CH₂), 21.7 (CH₃), 21.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.3 (CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2972, 2930, 1720, 1245, 1094 cm⁻¹. **MS** m/z 443 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₅H₄₀O₅ (420.58): Calculado C: 71.39, H: 9.59. Encontrado C: 71.22, H: 9.50.

Síntesis de 15:



Una disolución de ácido (*E*)-4-(4-clorofenil)-4-oxobutenoico (500 mg, 2.4 mmol) y 2-propanol (0.4 mL, 4.7 mmol) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (22.6 mg, 0.1 mmol) en tolueno (8.5 mL) fue calentada a reflujo durante 24 h. empleando un Dean-Stark. Después de que la mezcla alcanzase t.a., se adicionó H₂O (10 mL). Las fases fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite resultante fue purificado por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (Hexano/Acetato de etilo 9:1) obteniendo un sólido rojo (300 mg, 50%) (pf. 59-61°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.83 (d, *J*_{trans} = 15.6 Hz, 1H, CH=CH), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J*_{trans} = 15.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.15 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-ⁱPr), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH₃-ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 188.6 (C=O), 165.1 (C=O), 140.6 (C_{Ar}), 135.8 (CH=CH), 135.1 (C_{Ar}), 133.7 (CH=CH), 130.4 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 69.3 (CH-ⁱPr), 21.9 (2CH₃-ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2972, 2930, 1731, 1674, 1301, 1269, 1172 cm⁻¹. **MS** m/z 275 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₃H₁₃ClO₃ (252.69): Calculado C: 61.79, H: 5.19. Encontrado C: 61.75, H: 5.23.

5.2. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS 3 A LOS ÉSTERES CETOGLUTACÓNICOS 11

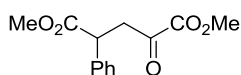
Condiciones A, procedimiento general: Dppben (5.5% mol) y Pd(OCOCF₃)₂ (5% mol) se disolvieron en THF (5 mL). La disolución resultante fue agitada a t.a. durante

20 min. Entonces, se adicionaron el éster cetaglutacónico **11** (1 eq.), el ácido arilborónico **3** (2.5 eq.), HBF_4 50% aq. (1 eq.) y H_2O (0.5 mL) y la reacción se dejó agitar durante 18 h. a t.a.. Entonces, se adicionó una disolución saturada de NaHCO_3 (15 mL). Los productos orgánicos se extrajeron con Et_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO_4 , filtró y se concentró a vacío. Los productos fueron purificados por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando como fase móvil la mezcla de disolventes Hexano/ AcOEt 8:2.

Condiciones B, procedimiento general: A una disolución del éster cetaglutacónico **11** (1 eq.) en una mezcla dioxano/ H_2O 8:2 (3 mL) se adicionaron $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (5% mol), dppben , (5% mol), $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ (0.2 eq.) y el ácido arilborónico **3** (1.5 eq.). La mezcla se dejó agitar a t.a. durante 18 h. y fue filtrada a través de celita y MgSO_4 . La evaporación del disolvente a vacío permitió obtener los productos en el crudo de reacción, que fueron posteriormente purificados por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando como fase móvil la mezcla de disolventes Hexano/ AcOEt 8:2.

Adición conjugada catalizada por el paladaciclo 6, procedimiento general: A una disolución del ácido arilborónico **3** (2 eq.) en tolueno (0.7 mL) se adicionaron el éster cetaglutacónico **11** (1 eq.), K_3PO_4 (1 eq.) y el paladaciclo **6** (5% mol). La mezcla resultante fue agitada a t.a. durante 18 h. Entonces se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO_4 , filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando como fase móvil la mezcla de disolventes Hexano/ AcOEt 8:2.

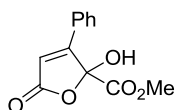
Síntesis de 12aa:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 141.4 mg (0.82 mmol) de **11a**, 250.4 mg (2.05 mmol) del ácido borónico **3a**, 20.1 mg (0.045 mmol) de dppben , 13.6 mg (0.041 mmol) de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ y 122 μL (0.82 mmol) de HBF_4 , se obtuvieron 37 mg (18%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 4.15 (dd, $J = 10.2$, $J = 4.3$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (dd, $J = 19.2$, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (dd, $J = 19.2$, $J = 4.3$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 191.8 ($\text{C}=\text{O}$), 173.3 ($\text{C}=\text{O}$), 160.9 ($\text{C}=\text{O}$), 137.5 (C_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 53.2 (OCH_3), 52.6 (OCH_3), 46.0 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 43.1 ($\text{CH}-\text{CH}_2$) ppm. IR (CHCl_3) ν 2954, 2926, 2853, 1735, 1440, 1316, 1265 cm^{-1} . MS m/z 273 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250.25): Calculado C: 62.39, H: 5.64. Encontrado C: 62.28, H: 5.71.

Síntesis de 16:

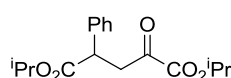


Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 141.4 mg (0.82 mmol) de **11a**, 250.4 mg (2.05 mmol) del ácido borónico **3a**, 20.1 mg (0.045 mmol) de

dppben, 13.6 mg (0.041 mmol) de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ y 122 μL (0.82 mmol) de HBF_4 , se obtuvieron 68 mg (35%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.53 (m, 3H, H_{Ar}), 6.53 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.35 (s ancho, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 169.4 ($\text{C}=\text{O}$), 168.6 ($\text{C}=\text{O}$), 160.8 ($\text{CH}=\text{C}-\text{Ph}$), 132.0 (CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 116.6 ($\text{CH}=\text{C}-\text{Ph}$), 100.6 ($\text{OCO}-\text{C}-\text{OH}$), 54.8 (OCH_3) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3317, 3106, 2958, 2857, 1756, 1623, 1495, 1265, 1185 cm^{-1} . **MS** m/z 235 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (234.20): Calculado C: 61.54, H: 4.30. Encontrado C: 61.62, H: 4.25.

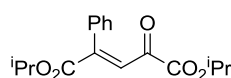
Síntesis de 12ba:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 189.1 mg (0.83 mmol) de **11b**, 252.6 mg (2.07 mmol) del ácido borónico **3a**, 20.4 mg (0.045 mmol) de dppben, 13.7 mg (0.041 mmol) de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ y 123 μL (0.83 mmol) de HBF_4 , se obtuvieron 165 mg (65%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 5.13 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^iPr), 4.98 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^iPr), 4.06 (dd, $J = 10.5$, $J = 4.2$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.75 (dd, $J = 19.1$, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.11 (dd, $J = 19.1$, $J = 4.2$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, 2CH_3), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 192.6 ($\text{C}=\text{O}$), 172.4 ($\text{C}=\text{O}$), 160.2 ($\text{C}=\text{O}$), 137.9 (C_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 71.0 (CH^iPr), 68.9 (CH^iPr), 46.4 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 43.3 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 21.8 (CH_3^iPr), 21.7 ($2\text{CH}_3^i\text{Pr}$), 21.5 (CH_3^iPr) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 2984, 2933, 1725, 1615, 1458, 1272, 1101 cm^{-1} . **MS** m/z 329 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (306.35): Calculado C: 66.65, H: 7.24. Encontrado C: 66.78, H: 7.20.

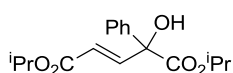
Síntesis de 18ba:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 189.1 mg (0.83 mmol) de **11b**, 252.6 mg (2.07 mmol) del ácido borónico **3a**, 20.4 mg (0.045 mmol) de dppben, 13.7 mg (0.041 mmol) de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ y 123 μL (0.83 mmol) de HBF_4 , se obtuvieron 20.2 mg (8%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.46 (m, 5H, H_{Ar}), 6.38 (s, 1H, $\text{Ph}-\text{C}=\text{CH}$), 5.15 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^iPr), 5.04 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^iPr), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3^i\text{Pr}$), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 188.8 ($\text{C}=\text{O}$), 166.0 ($\text{C}=\text{O}$), 159.1 ($\text{C}=\text{O}$), 154.8 ($\text{Ph}-\text{C}=\text{CH}$), 133.3 (C_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 120.5 ($\text{Ph}-\text{C}=\text{CH}$), 71.0 (CH^iPr), 69.6 (CH^iPr), 21.9 ($2\text{CH}_3^i\text{Pr}$), 21.6 ($2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 2980, 2929, 1720, 1230, 1110 cm^{-1} . **MS** m/z 327 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (304.34): Calculado C: 67.09, H: 6.62. Encontrado C: 67.11, H: 6.67.

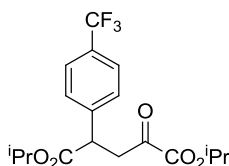
Síntesis de 19ba:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 189.1 mg (0.83 mmol) de **11b**, 252.6 mg (2.07 mmol) del ácido borónico **3a**, 14.0 mg (0.046 mmol) de 1,2-bis((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilfosfolan-1-il)benceno, 13.7 mg (0.041 mmol) de Pd(OCOCF₃)₂ y 123 μL (0.83 mmol) de HBF₄, se obtuvieron 76.1 mg (30%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.56 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.27-7.44 (m, 4H, 3*H*_{Ar} + *CH*=*CH*), 6.34 (d, *J*_{trans} = 15.4 Hz, 1H, *CH*=*CH*), 5.02-5.15 (m, 2H, 2*CH* *i*Pr), 4.04 (s, 1H, *OH*), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ *i*Pr), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ *i*Pr), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ *i*Pr), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ *i*Pr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6 (*C*=O), 166.0 (*C*=O), 146.3 (*CH*=*CH*), 140.4 (*C*_{Ar}), 128.7 (2*CH*_{Ar}), 128.4 (*CH*_{Ar}), 125.9 (2*CH*_{Ar}), 122.2 (*CH*=*CH*), 78.0 (*C*-OH), 71.8 (*CH* *i*Pr), 68.1 (*CH* *i*Pr), 22.0 (2*CH*₃ *i*Pr), 21.8 (*CH*₃ *i*Pr), 21.5 (*CH*₃ *i*Pr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3315, 3100, 2960, 2857, 1740, 1620, 1251, 1155 cm⁻¹. **MS** *m/z* 307 (*M* + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₂O₅ (306.35): Calculado C: 66.65, H: 7.24. Encontrado C: 66.60, H: 7.17.

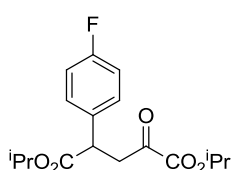
Síntesis de 12bb:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 186.3 mg (0.82 mmol) de **11b**, 387.6 mg (2.04 mmol) del ácido borónico **3b**, 20.0 mg (0.045 mmol) de dppben, 13.5 mg (0.041 mmol) de Pd(OCOCF₃)₂ y 122 μL (0.82 mmol) de HBF₄, se obtuvieron 165 mg (53%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.14 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, *CH* *i*Pr), 5.00 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, *CH* *i*Pr), 4.14 (dd, *J* = 9.9, *J* = 4.6 Hz, 1H, *CH*-*CH*₂), 3.75 (dd, *J* = 19.1, *J* = 9.9 Hz, 1H, *CH*-*CH*₂), 3.14 (dd, *J* = 19.1, *J* = 4.6 Hz, 1H, *CH*-*CH*₂), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2*CH*₃ *i*Pr), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ *i*Pr), 1.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ *i*Pr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 192.0 (*C*=O), 171.5 (*C*=O), 159.9 (*C*=O), 141.8 (*C*_{Ar}), 130.0 (*C*_{Ar}-CF₃), 128.3 (3*CH*_{Ar}), 125.9 (2*CH*_{Ar}=*C*-CF₃), 71.1 (*CH* *i*Pr), 69.2 (*CH* *i*Pr), 46.1 (*CH*-*CH*₂), 42.8 (*CH*-*CH*₂), 21.7 (*CH*₃ *i*Pr), 21.6 (2*CH*₃ *i*Pr), 21.4 (*CH*₃ *i*Pr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2982, 2935, 1752, 1626, 1420, 1233, 1100 cm⁻¹. **MS** *m/z* 397 (*M* + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₁F₃O₅ (374.35): Calculado C: 57.75, H: 5.65. Encontrado C: 57.59, H: 5.58.

Síntesis de 12bc:

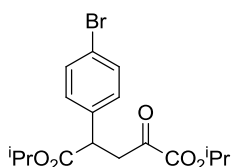


Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 195.5 mg (0.86 mmol) de **11b**, 299.5 mg (2.14 mmol) del ácido borónico **3c**, 21.0 mg (0.047 mmol) de dppben, 14.2 mg (0.042 mmol) de Pd(OCOCF₃)₂ y 128 μL (0.86 mmol) de HBF₄, se obtuvieron 175

mg (63%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.34 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.02-7.09 (m, 2H, *H*_{Ar}), 5.18 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, *CH*ⁱPr), 5.03 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, *CH*ⁱPr), 4.10 (dd, *J* = 10.2, *J* = 4.6 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 3.76 (dd, *J* = 19.1, *J* = 10.2 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 3.16 (dd, *J* = 19.1, *J* = 4.6 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2*CH*₃ⁱPr), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ⁱPr), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 192.3 (C=O), 172.1 (C=O), 165.9 (C_{Ar}-F), 163.9 (C_{Ar}-F), 160.0 (C=O), 133.6 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}=C_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}=C_{Ar}), 115.9 (CH_{Ar}=C_{Ar}-F), 115.6 (CH_{Ar}=C_{Ar}-F), 71.1 (CHⁱPr), 68.9 (CHⁱPr), 45.6 (CH-CH₂), 43.1 (CH-CH₂), 21.7 (CH₃ⁱPr), 21.6 (2CH₃ⁱPr), 21.4 (CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2980, 2928, 1735, 1620, 1432, 1258, 1086 cm⁻¹. **MS** *m/z* 347 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₁FO₅ (324.34): Calculado C: 62.95, H: 6.53. Encontrado C: 62.79, H: 6.61.

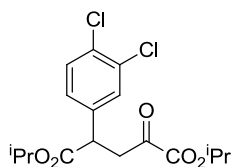
Síntesis de 12be:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 189.1 mg (0.83 mmol) de **11b**, 416.7 mg (2.08 mmol) del ácido borónico **3e**, 21.0 mg (0.047mmol) de dppben, 14.2 mg (0.042 mmol) de Pd(OCOCF₃)₂ y 128 μ L (0.86 mmol) de HBF₄, se obtuvieron 195 mg (61%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.00 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, *CH*ⁱPr), 4.98 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, *CH*ⁱPr), 4.03 (dd, *J* = 9.9, *J* = 4.6 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 3.70 (dd, *J* = 19.1, *J* = 9.9 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 3.10 (dd, *J* = 19.1, *J* = 4.6 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2*CH*₃ⁱPr), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ⁱPr), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, *CH*₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 192.2 (C=O), 171.8 (C=O), 160.0 (C=O), 136.9 (C_{Ar}), 132.1 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 121.7 (C_{Ar}-Br), 71.2 (CHⁱPr), 69.1 (CHⁱPr), 45.8 (CH-CH₂), 42.9 (CH-CH₂), 21.8 (CH₃ⁱPr), 21.7 (2CH₃ⁱPr), 21.5 (CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2923, 2854, 1728, 1490, 1266, 1181 cm⁻¹. **MS** *m/z* 408 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₁BrO₅ (385.25): Calculado C: 53.00, H: 5.49. Encontrado C: 53.17, H: 5.39.

Síntesis de 12bk:

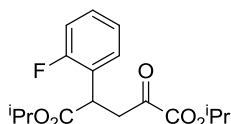


Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 189.1 mg (0.83 mmol) de **11b**, 396.0 mg (2.08 mmol) del ácido borónico **3k**, 21.0 mg (0.047mmol) de dppben, 14.2 mg (0.042 mmol) de Pd(OCOCF₃)₂ y 128 μ L (0.86 mmol) de HBF₄, se obtuvieron 150 mg (48%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.14 (dd, *J* = 8.3, *J* = 2.1 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 5.14 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, *CH*ⁱPr), 4.99 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, *CH*ⁱPr), 4.02 (dd, *J* = 10.0, *J* = 4.8 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 3.69 (dd, *J* = 18.8, *J* = 10.0 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 3.12 (dd, *J* = 18.8, *J* = 4.8 Hz, 1H, *CH-CH*₂), 1.34 (d, *J* =

6.2 Hz, 6H, 2CH_3 ^1Pr), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 ^1Pr), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 ^1Pr) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 192.0 (C=O), 171.3 (C=O), 160.0 (C=O), 138.0 (C_{Ar}), 133.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$), 132.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$), 130.9 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 71.3 (CH ^1Pr), 69.4 (CH ^1Pr), 45.5 (CH-CH_2), 42.8 (CH-CH_2), 21.8 (CH_3 ^1Pr), 21.7 (2CH_3 ^1Pr), 21.6 (CH_3 ^1Pr) ppm. IR (CHCl_3) ν 2981, 2926, 2855, 1727, 1468, 1265, 1141 cm^{-1} . MS m/z 398 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_5$ (398.24): Calculado C: 54.41, H: 5.37. Encontrado C: 54.62, H: 5.42.

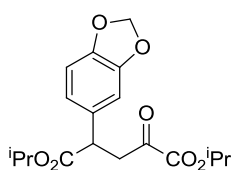
Síntesis de 12bi:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 195.5 mg (0.86 mmol) de **11b**, 299.5 mg (2.14 mmol) del ácido borónico **3i**, 21.0 mg (0.047mmol) de dppben, 14.2 mg (0.042 mmol) de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ y 128 μL (0.86 mmol) de HBF_4 , se obtuvieron 67.3 mg (25%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.34 (m, 1H, H_{Ar}), 7.00-7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 4.95-5.19 (m, 2H, 2CH ^1Pr), 4.40 (dd, $J = 9.9$, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH-CH_2), 3.75 (dd, $J = 18.9$, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH-CH_2), 3.05 (dd, $J = 18.9$, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH-CH_2), 1.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, 2CH_3 ^1Pr), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3 ^1Pr), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3 ^1Pr) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 192.2 (C=O), 171.5 (C=O), 170.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 160.1 (C=O), 130.1 (C_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 116.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{=C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 115.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{=C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 71.0 (CH ^1Pr), 69.2 (CH ^1Pr), 41.9 (CH-CH_2), 40.1 (CH-CH_2), 21.8 (CH_3 ^1Pr), 21.7 (2CH_3 ^1Pr), 21.5 (CH_3 ^1Pr) ppm. IR (CHCl_3) ν 2978, 2935, 1726, 1623, 1420, 1250, 1066 cm^{-1} . MS m/z 347 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FO}_5$ (324.34): Calculado C: 62.95, H: 6.53. Encontrado C: 62.79, H: 6.61.

Síntesis de 12bo:

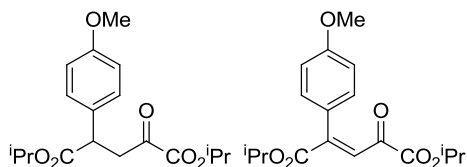


Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones A): A partir de 189.1 mg (0.83 mmol) de **11b**, 344.3 mg (2.08 mmol) del ácido borónico **3o**, 21.0 mg (0.047mmol) de dppben, 14.2 mg (0.042 mmol) de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ y 128 μL (0.86 mmol) de HBF_4 , se obtuvieron 186 mg (64%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.74-6.78 (m, 3H, H_{Ar}), 5.95 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 5.14 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH ^1Pr), 4.98 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH ^1Pr), 3.97 (dd, $J = 10.0$, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH-CH_2), 3.68 (dd, $J = 18.2$, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH-CH_2), 3.09 (dd, $J = 19.2$, $J = 4.4$ Hz, 1H, CH-CH_2), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, 2CH_3 ^1Pr), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 ^1Pr), 1.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3 ^1Pr) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 192.4 (C=O), 172.2 (C=O), 160.1 (C=O), 148.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$), 147.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$), 131.6 (C_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 108.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-O}$), 108.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-O}$), 101.3 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 71.0 (CH ^1Pr), 68.9 (CH ^1Pr), 46.0 (CH-CH_2), 43.5 (CH-CH_2), 21.8 (CH_3 ^1Pr), 21.7 (2CH_3 ^1Pr), 21.6 (CH_3 ^1Pr) ppm. IR (CHCl_3) ν 2924, 2854, 2593, 1763, 1496, 1451, 1246, 1039 cm^{-1} . MS m/z 373

(M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₂₂O₇ (350.36): Calculado C: 61.71, H: 6.33. Encontrado C: 61.92, H: 6.41.

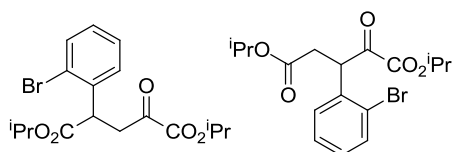
Síntesis de 12bd y 18bd:



Seguendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos (Condiciones B): A partir de 228.24 mg (1.00 mmol) de **11b**, 227.9 mg (1.50 mmol) del ácido borónico **3d**, 22.3 mg (0.05 mmol) de dppben, 15.2 mg (0.05 mmol) de Pd(acac)₂ y 47.4 mg (0.20 mmol) de Cu(BF₄)₂, se obtuvieron 249 mg (74%) de un aceite amarillo (Rendimiento combinado, mezcla **12bd**:**18bd** 65:35).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, *H*_{Ar} **18bd**), 7.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, *H*_{Ar} **12bd**), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, *H*_{Ar} **18bd**), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, *H*_{Ar} **12bd**), 6.31 (s, 1H, CH=C **18bd**), 4.90-5.19 (m, 4H, 4CH ¹Pr), 4.00 (dd, *J* = 10.3, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH-CH₂ **12bd**), 3.81 (s, 3H, OCH₃ **18bd**), 3.78 (s, 3H, OCH₃ **12bd**), 3.70 (dd, *J* = 19.1, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH-CH₂ **12bd**), 3.09 (dd, *J* = 19.1, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH-CH₂ **12bd**), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H, 4CH₃ ¹Pr), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2CH₃ ¹Pr), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃ ¹Pr), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃ ¹Pr) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.7 (C=O **12bd**), 189.2 (C=O **18bd**), 172.5 (C=O **12bd**), 166.3 (C=O **18bd**), 161.7 (C=O **18bd**), 160.1 (C=O **12bd**), 159.1 (C_{Ar}-OMe **12bd**), 159.0 (C_{Ar}-OMe **18bd**), 154.3 (CH=C **18bd**), 129.9 (C_{Ar} **12bd**), 128.9 (2CH_{Ar} **12bd**), 128.7 (2CH_{Ar} **18bd**), 125.5 (C_{Ar} **18bd**), 117.8 (CH=C **18bd**), 114.6 (2CH_{Ar} **18bd**), 114.3 (2CH_{Ar} **12bd**), 71.0 (CH ¹Pr), 70.9 (CH ¹Pr), 69.3 (CH ¹Pr), 68.7 (CH ¹Pr), 55.5 (OCH₃ **18bd**), 55.3 (OCH₃ **12bd**), 45.5 (CH-CH₂ **12bd**), 43.3 (CH-CH₂ **12bd**), 21.9 (CH₃ ¹Pr), 21.8 (CH₃ ¹Pr), 21.7 (2CH₃ ¹Pr), 21.6 (CH₃ ¹Pr), 21.5 (CH₃ ¹Pr), ppm.

Síntesis de 12bj y 20bj:

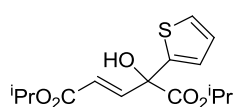


Seguendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por el paladacilo **6**: A partir de 50 mg (0.22 mmol) de **11b**, 88.0 mg (0.44 mmol) del ácido borónico **3j**, 46.7 mg (0.22 mmol) de K₃PO₄ y 17.3 mg (0.011 mmol) del paladacilo **6**, se obtuvieron 60.1 mg (71%) de un aceite amarillo (Rendimiento combinado, mezcla **12bj**:**20bj** 55:45).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (dd, *J* = 8.0, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}=C_{Ar}-Br **12bj**), 7.58 (dd, *J* = 8.0, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}=C_{Ar}-Br **20bj**), 7.20-7.31 (m, 3H, *H*_{Ar}), 7.09-7.18 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.01 (dd, *J* = 7.6, *J* = 1.7 Hz, 1H, *H*_{Ar} **20bj**), 5.31 (dd, *J* = 10.0, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH-CH₂ **20bj**), 4.94-5.20 (m, 4H, 4CH ¹Pr), 4.59 (dd, *J* = 10.3, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH-CH₂ **12bj**), 3.67 (dd, *J* = 19.0, *J* = 10.3 Hz, 1H, CH-CH₂ **12bj**), 3.07 (dd, *J* = 19.0, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH-CH₂ **12bj**), 3.01 (dd, *J* = 16.9, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH-CH₂ **20bj**), 2.62 (dd, *J* = 16.9, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH-CH₂ **20bj**), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ ¹Pr), 1.16-1.27 (m, 12H, 4CH₃ ¹Pr), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃ ¹Pr), 1.10 (d, *J* = 6.3

Hz, 3H, CH_3 ^1Pr) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 192.3 (C=O **20bj**), 192.1 (C=O **12bj**), 171.7 (C=O **12bj**), 170.5 (C=O **20bj**), 160.0 (C=O **12bj**), 159.8 (C=O **20bj**), 137.7 (C_{Ar} **12bj**), 135.6 (C_{Ar} **20bj**), 133.9 (CH_{Ar} **20bj**), 133.5 (CH_{Ar} **12bj**), 129.6 (CH_{Ar} **20bj**), 129.3 (CH_{Ar} **20bj**), 129.1 (CH_{Ar} **12bj**), 129.0 (CH_{Ar} **12bj**), 128.1 (CH_{Ar} **20bj**), 128.0 (CH_{Ar} **12bj**), 125.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$ **20bj**), 124.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$ **12bj**), 71.0 (CH ^1Pr), 70.9 (CH ^1Pr), 69.2 (CH ^1Pr), 68.7 (CH ^1Pr), 50.0 (CH-CH_2 **20bj**), 45.9 (CH-CH_2 **12bj**), 42.1 (CH-CH_2 **12bj**), 36.4 (CH-CH_2 **20bj**), 21.9 (CH_3 ^1Pr), 21.8 (CH_3 ^1Pr), 21.7 (4CH_3 ^1Pr), 21.5 (CH_3 ^1Pr), 21.4 (CH_3 ^1Pr), ppm.

Síntesis de **19bq**:



Siguiendo el procedimiento general para la adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por el paladaciclo **6**: A partir de 50 mg (0.22 mmol) de **11b**, 57.0 mg (0.44 mmol) del ácido borónico **3q**, 46.7 mg (0.22 mmol) de K_3PO_4 y 17.3 mg (0.011 mmol) del paladaciclo **6**, se obtuvieron 55.0 mg (79%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.21 (d, $J_{\text{trans}} = 15.4$ Hz, 1H, CH=CH-C-OH), 7.18 (dd, $J = 5.0$, $J = 1.2$ Hz, 1H, S-CH), 7.06 (dd, $J = 3.7$, $J = 1.2$ Hz, 1H, S-CH=CH), 6.91 (dd, $J = 5.0$, $J = 3.7$ Hz, 1H, S-C=CH), 6.25 (d, $J_{\text{trans}} = 15.4$ Hz, 1H, $\text{CO}_2^i\text{Pr-CH=CH}$), 4.92-5.12 (m, 2H, 2CH ^1Pr), 4.26 (s ancho, 1H, OH), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3 ^1Pr), 1.15-1.22 (m, 9H, 3CH_3 ^1Pr) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.5 (C=O), 165.8 (C=O), 145.5 (CH=CH-C-OH), 144.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S}$), 127.2 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 121.9 ($\text{CO}_2^i\text{Pr-CH=CH}$), 76.3 (C-OH), 72.3 (CH ^1Pr), 68.2 (CH ^1Pr), 21.9 (2CH_3 ^1Pr), 21.7 (CH_3 ^1Pr), 21.5 (CH_3 ^1Pr) ppm. IR (CHCl_3) ν 3312, 3098, 2950, 2850, 1736, 1625, 1270, 1160 cm^{-1} . MS m/z 313 ($\text{M} + 1$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ (312.38): Calculado C: 57.67, H: 6.45. Encontrado C: 57.62, H: 6.48.

5.3. SÍNTESIS DE LAS PIRIDAZINONAS 13

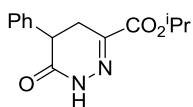
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 21: La correspondiente hidrazina (5 eq.) y AcOH (3 eq.) se adicionaron a una disolución del compuesto **12** (1 eq.) en CH_2Cl_2 (5 mL). La disolución se calentó a reflujo durante 18 h. Una vez que la mezcla alcanzó t.a., el disolvente se evaporó a vacío, y el residuo resultante fue purificado en columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt 1:1).

Procedimiento general para la transformación de los compuestos 21 en las piridazinonas 13: El compuesto **21** (1 eq.) se disolvió en AcOH (0.8 mL) y se adicionó Br_2 (1.5 eq.). Después de agitar a t.a. durante 18 h, se adicionó lentamente una disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL). Los productos orgánicos fueron extraídos con Et_2O (3 x 5 mL). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas a vacío. Los productos fueron purificados por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt 6:4).

Procedimiento general para la síntesis one-pot de las piridazinonas 13 a partir de los compuestos 12: La correspondiente hidrazina (5 eq.) y AcOH (3 eq.) se adicionaron

a una disolución del compuesto **12** (1 eq.) en CH₂Cl₂ (5 mL). La disolución se calentó a reflujo durante 18 h. Una vez enfriada a t.a., el disolvente fue evaporado a vacío, y el residuo se redisolvió en AcOH (0.8 mL). Se adicionó Br₂ (1.5 eq.) y después de agitar a t.a. durante 18 h, se adicionó lentamente una disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). Los productos orgánicos fueron extraídos con Et₂O (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a vacío. Los productos fueron purificados por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt 6:4).

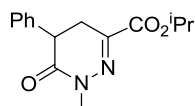
Síntesis de 21a:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 131.7 mg (0.43 mmol) de **12ba**, 104 µL (2.14 mmol) de hidrazina y 74 µL (1.29 mmol) de AcOH, se obtuvieron 94 mg (88%) de un sólido blanco (pf. 150-152°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (s ancho, 1H, NH), 7.31-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 5.21 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 3.77 (dd, *J* = 10.5, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.28 (dd, *J* = 18.0, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.11 (dd, *J* = 18.0, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (C=O), 162.6 (C=O), 143.9 (C=N), 136.3 (C_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 70.4 (CHⁱPr), 42.2 (CH-CH₂), 29.0 (CH-CH₂) 21.9 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3355, 1743, 1624, 1288, 1202 cm⁻¹. **MS** m/z 261 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₆N₂O₃ (260.29): Calculado C: 64.60, H: 6.20. Encontrado C: 64.73, H: 6.29.

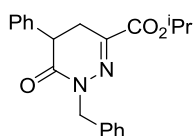
Síntesis de 21b:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 125.1 mg (0.41 mmol) de **12ba**, 155 µL (2.05 mmol) de hidrazina y 70 µL (1.23 mmol) de AcOH, se obtuvieron 84 mg (75%) de un sólido blanco (pf. 129-131°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.38 (m, 3H, H_{Ar}), 7.17-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 5.18 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 3.76 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.53 (s, 3H, N-CH₃), 3.16 (dd, *J* = 7.7, *J* = 3.4 Hz, 2H, CH-CH₂), 1.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C=O), 162.6 (C=O), 143.0 (C=N), 136.8 (C_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 70.2 (CHⁱPr), 42.4 (CH-CH₂), 38.0 (N-CH₃), 29.2 (CH-CH₂) 21.9 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2977, 2927, 2861, 1963, 1382, 1234, 1098 cm⁻¹. **MS** m/z 275 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₆N₂O₃ (274.32): Calculado C: 65.68, H: 6.61. Encontrado C: 65.91, H: 6.70.

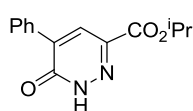
Síntesis de 21c:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 151.7 mg (0.50 mmol) de **12ba**, 487.7 mg (2.5 mmol) de hidrazina y 86 µL (1.5 mmol) de AcOH, se obtuvieron 144 mg (83%) de un sólido blanco (pf. 92-94°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.41 (m, 10H, H_{Ar}), 7.13-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 5.15 (q, J = 6.2 Hz, 1H, CHⁱPr), 5.06 (s, 2H, CH₂Bn), 3.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.15 (dd, J = 7.7, J = 1.8 Hz, 2H, CH-CH₂), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (C=O), 162.6 (C=O), 143.1 (C=N), 137.1 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 70.1 (CHⁱPr), 53.8 (CH₂Bn), 42.5 (CH-CH₂), 29.2 (CH-CH₂), 21.9 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2982, 2935, 1699, 1379, 1103 cm⁻¹. **MS** m/z 351 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₂₂N₂O₃ (350.41): Calculado C: 71.98, H: 6.33. Encontrado C: 72.14, H: 6.24.

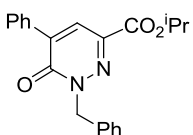
Síntesis de 13a:



Seguendo el procedimiento general a partir de 35.9 mg (0.14 mmol) de **21a** y 11 μ L (0.21 mmol) de Br₂, se obtuvieron 32 mg (89%) de un sólido blanco (pf. 132-134°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (s ancho, 1H, NH), 8.06 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.85-7.93 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.54 (m, 3H, H_{Ar}), 5.33 (q, J = 6.2 Hz, 1H, CHⁱPr), 1.42 (d, J = 6.2 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (C=O), 161.3 (C=O), 140.0 (Ph-C=CH), 138.6 (C=N), 132.8 (C_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.4 (C=CH-C=N), 70.6 (CHⁱPr), 21.9 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3350, 1750, 1622, 1287, 1190 cm⁻¹. **MS** m/z 259 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₄N₂O₃ (258.27): Calculado C: 65.11, H: 5.46. Encontrado C: 65.29, H: 5.56.

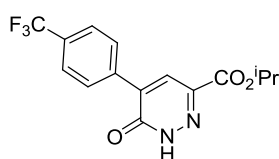
Síntesis de 13b:



Seguendo el procedimiento general a partir de 48.8 mg (0.14 mmol) de **21c** y 11 μ L (0.21 mmol) de Br₂, se obtuvieron 33 mg (68%) de un sólido blanco (pf. 111-113°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.93 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.75-7.86 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.40-7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 1.28-7.29 (m, 3H, H_{Ar}), 5.49 (s, 2H, CH₂-Ph), 5.30 (q, J = 6.2 Hz, 1H, CHⁱPr), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 162.1 (C=O), 159.7 (C=O), 139.2 (C=N), 136.9 (C_{Ar}), 135.7 (Ph-C=CH), 133.6 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.7 (C=CH-C=N), 70.3 (CHⁱPr), 57.1 (CH₂-Ph), 22.0 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2972, 2941, 1685, 1350, 1100 cm⁻¹. **MS** m/z 349 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₂₀N₂O₃ (348.40): Calculado C: 72.40, H: 5.79. Encontrado C: 72.58, H: 5.71.

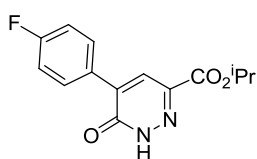
Síntesis de 13c:



Seguendo el procedimiento general a partir de 132.6 mg (0.41 mmol) de **12bb**, 100 μ L (2.05 mmol) de hidrazina, 71 μ L (1.23 mmol) de AcOH y 32 μ L (0.62 mmol) de Br₂, se obtuvieron 74 mg (55%) de un sólido blanco (pf. 125-127°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.3 (s ancho, 1H, **NH**), 8.09 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.75 (t, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 5.34 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CH ⁱPr), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (C=O), 160.2 (C=O), 138.8 (C=CH-C=N), 138.5 (C=N), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.8 (C=CH-C=N), 125.7 (CH_{Ar}), 70.9 (CH ⁱPr), 22.0 (2CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3357, 1751, 1610, 1305, 1156 cm⁻¹. **MS** m/z 327 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₅H₁₃F₃N₂O₃ (326.27): Calculado C: 55.22, H: 4.02. Encontrado C: 55.44, H: 4.13.

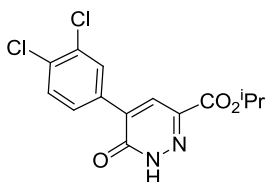
Síntesis de 13d:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 153.4 mg (0.41 mmol) de **12bc**, 100 μ L (2.05 mmol) de hidrazina, 70 μ L (1.23 mmol) de AcOH y 32 μ L (0.62 mmol) de Br₂, se obtuvieron 61 mg (54%) de un sólido blanco (pf. 128-130°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.1 (s ancho, 1H, **NH**), 8.04 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.88-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}-C-F), 5.34 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CH ⁱPr), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 165.7 (C_{Ar}-F), 162.3 (C_{Ar}-F), 162.1 (C=O), 162.4 (C=O), 138.7 (C=CH-C=N), 138.6 (C=N), 131.0 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.1 (C=CH-C=N), 116.0 (CH_{Ar}=C-F), 115.7 (CH_{Ar}=C-F), 70.6 (CH ⁱPr), 21.9 (2CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3355, 1742, 1615, 1298, 1175 cm⁻¹. **MS** m/z 277 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₃FN₂O₃ (276.26): Calculado C: 60.87, H: 4.74. Encontrado C: 60.99, H: 4.83.

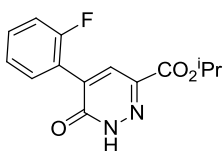
Síntesis 13e:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 110.1 mg (0.29 mmol) de **12bk**, 70 μ L (1.45 mmol) de hidrazina, 50 μ L (0.87 mmol) de AcOH y 22 μ L (0.44 mmol) de Br₂, se obtuvieron 48 mg (50%) de un sólido blanco (pf. 133-135°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.15 (s ancho, 1H, **NH**), 8.07 (s, 1H, C=CH-C=N), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-Cl), 7.77 (dd, J = 8.4, J = 2.0 Hz, 1H, CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Cl-C_{Ar}-CH_{Ar}=CH_{Ar}), 5.34 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CH ⁱPr), 1.42 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (C=O), 160.9 (C=O), 138.5 (C=CH-C=N), 137.4 (C=N), 134.8 (C_{Ar}-Cl), 133.1 (C_{Ar}-Cl), 132.4 (C_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.9 (C=CH-C=N), 70.9 (CH ⁱPr), 21.9 (2CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3352, 1760, 1623, 1318, 1142 cm⁻¹. **MS** m/z 328 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₂Cl₂N₂O₃ (327.16): Calculado C: 51.40, H: 3.70. Encontrado C: 51.31, H: 3.59.

Síntesis de 13f:

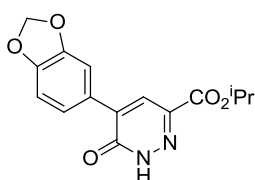


Siguiendo el procedimiento general a partir de 125.2 mg (0.39 mmol) de **12bi**, 94 μ L (1.95 mmol) de hidrazina, 67 μ L (1.17 mmol)

de AcOH y 30 μL (0.58 mmol) de Br_2 , se obtuvieron 48 mg (45%) de un sólido blanco (pf. 126-128°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.77 (s ancho, 1H, **NH**), 8.07 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 7.70 (td, $J = 7.5$, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.40-7.49 (m, 1H, H_{Ar}), 7.15-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 5.32 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^iPr), 1.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 161.9 ($\text{C}=\text{O}$), 161.8 ($\text{C}=\text{O}$), 160.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 158.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 138.2 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 136.0 ($\text{C}=\text{N}$), 131.9 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 124.3 (C_{Ar}), 120.7 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 120.6 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 116.5 ($\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{C}-\text{F}$), 116.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{C}-\text{F}$), 70.7 (CH^iPr), 21.9 ($2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3349, 1741, 1620, 1295, 1183 cm^{-1} . **MS** m/z 277 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3$ (276.26): Calculado C: 60.87, H: 4.74. Encontrado C: 60.99, H: 4.83.

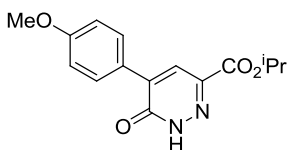
Síntesis 13g:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 140.1 mg (0.40 mmol) de **12bo**, 97 μL (0.20 mmol) de hidrazina, 69 μL (1.20 mmol) de AcOH y 31 μL (0.60 mmol) de Br_2 , se obtuvieron 87 mg (71%) de un sólido blanco (pf. 145-147°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.1 (s ancho, 1H, **NH**), 7.92 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 7.15 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.85 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.06 (s, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 5.32 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH^iPr), 1.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.6 ($\text{C}=\text{O}$), 160.1 ($\text{C}=\text{O}$), 149.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$), 147.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$), 143.9 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 138.7 ($\text{C}=\text{N}$), 126.5 (C_{Ar}), 124.0 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 120.4 ($\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$), 113.8 ($\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$), 110.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}=\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$), 102.3 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 71.2 (CH^iPr), 22.1 ($2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3348, 1753, 1614, 1328, 1158 cm^{-1} . **MS** m/z 303 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (302.28): Calculado C: 59.60, H: 4.67. Encontrado C: 59.88, H: 4.75.

Síntesis de 13h:



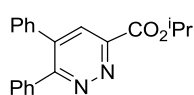
Siguiendo el procedimiento general a partir de 136.9 mg (0.41 mmol) de **12bd**, 100 μL (2.05 mmol) de hidrazina, 70 μL (1.23 mmol) de AcOH y 32 μL (0.62 mmol) de Br_2 , se obtuvieron 61 mg (52%) de un sólido blanco (pf. 132-134°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.6 (s ancho, 1H, **NH**), 8.07 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OMe}$), 5.33 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^iPr), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 1.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.2 ($\text{C}=\text{O}$), 157.7 ($\text{C}=\text{O}$), 138.7 ($\text{C}=\text{N}$), 133.4 ($\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 129.6 (2CH_{Ar}), 126.3 ($2\text{CH}_{\text{Ar}} + \text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 118.6 (C_{Ar}), 111.7 ($2\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OMe}$), 70.9 (CH^iPr), 56.6 (OCH_3), 22.0 ($2\text{CH}_3^i\text{Pr}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3348, 1760, 1622, 1310, 1141 cm^{-1} . **MS** m/z 289 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288.30): Calculado C: 62.49, H: 5.59. Encontrado C: 62.58, H: 5.66.

5. 4. SÍNTESIS DE LAS PIRIDAZINAS 14

Procedimiento general: Una disolución de la correspondiente piridazinona **13** (1.0 eq.) en POCl₃ (2 mL) se calentó a 110°C durante 2 h. Tras enfriar a t. a., se eliminó el exceso de reactivo mediante evaporación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en Et₂O (10 mL), fue enfriado a 0°C, y tratado con una disolución saturada de Na₂CO₃ hasta alcanzar pH 8. Tras separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos secó sobre MgSO₄. Tras filtración y evaporación del disolvente a vacío, el crudo resultante se disolvió en tolueno (6 mL) bajo atmósfera inerte y se adicionaron sucesivamente el correspondiente ácido arilborónico (Ar²B(OH)₂, 2.2 eq.), Pd(PPh₃)₄ (4 mol %) y una disolución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (3.0 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h bajo atmósfera inerte. Tras enfriar a t. a., se añadió H₂O (5 mL), se decantó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). El conjunto de extractos orgánicos secó sobre MgSO₄. Tras filtración y evaporación del disolvente a vacío, el crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt, 7:3).

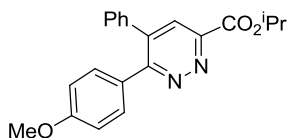
Síntesis de 14a:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 32.0 mg (0.12 mmol) de **13a**, 33.2 mg (0.27 mmol) de PhB(OH)₂, 5.5 mg (4.8 · 10⁻³ mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 180 µL (0.36 mmol) de Na₂CO₃ aq. 2M, se obtuvieron 33.6 mg (88%) de un sólido blanco (pf. 122-124°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.19-7.54 (m, 10H, H_{Ar}), 5.43 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 1.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (C=O), 161.2 (Ph-C=N), 150.6 (CH-C=N), 139.6 (C=CH), 136.3 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 130.3 (2CH_{Ar}), 129.5 (C=CH-C=N), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 70.6 (CHⁱPr), 22.0 (2CH₃ⁱPr) ppm. IR (CHCl₃) ν 1742, 1630, 1293, 1134 cm⁻¹. MS *m/z* 319 (M + 1)⁺. Análisis elemental de C₂₀H₁₈N₂O₂ (318.37): Calculado C: 75.45, H: 5.70. Encontrado C: 75.57, H: 5.62.

Síntesis de 14b:

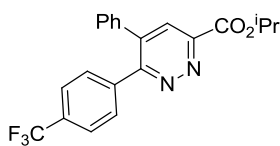


Siguiendo el procedimiento general a partir de 32.0 mg (0.12 mmol) de **13a**, 40.1 mg (0.27 mmol) de pMeOPhB(OH)₂, 5.5 mg (4.8 · 10⁻³ mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 180 µL (0.36 mmol) de Na₂CO₃ aq. 2M, se obtuvieron 20.1 mg (42%) de un sólido blanco (pf. 130-132°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-OMe), 7.34-7.41 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-OMe), 5.42 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (C=O), 160.8 (pMeOPh-C=N), 160.6 (C_{Ar}-OMe), 150.2 (CH-C=N), 139.0 (C=CH), 136.8 (C_{Ar} Ph), 131.9 (2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-OMe), 129.1 (CH_{Ar} Ph), 129.0 (4CH_{Ar} Ph), 128.8 (C=CH-C=N), 128.5 (C_{Ar} pMeOPh), 113.9 (2CH_{Ar}=C_{Ar}-OMe), 70.4 (CHⁱPr), 55.4 (OCH₃),

22.0 (2CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1748, 1625, 1283, 1120 cm⁻¹. **MS** m/z 349 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₂₀N₂O₃ (348.40): Calculado C: 72.40, H: 5.79. Encontrado C: 72.31, H: 5.85.

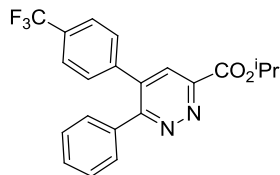
Síntesis de 14c:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 32.0 mg (0.12 mmol) de **13a**, 50.1 mg (0.27 mmol) de pCF₃PhB(OH)₂, 5.5 mg (4.8 10⁻³ mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 180 μ L (0.36 mmol) de Na₂CO₃ aq. 2M, se obtuvieron 25.0 mg (54%) de un sólido blanco (pf. 128-130°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.55-7.65 (m, 4H, 4CH_{Ar} pCF₃Ph), 7.34-7.43 (m, 3H, 3CH_{Ar} Ph), 7.19-7.27 (m, 2H, 2CH_{Ar} Ph), 5.44 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH ⁱPr), 1.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (C=O), 159.9 (pCF₃-Ph-C=N), 151.0 (CH-C=N), 139.9 (C_{Ar} Ph), 139.8 (CH-C=N), 135.7 (C_{Ar} pCF₃Ph), 131.6 (C-CF₃), 131.2 (C-CF₃), 130.7 (2CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar} pCF₃Ph), 129.6 (C=CH-C=N), 129.3 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.8 (CF₃), 128.6 (CF₃), 125.4 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.4 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.3 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.3 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 70.8 (CH ⁱPr), 22.0 (2CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1752, 1638, 1265, 1147 cm⁻¹. **MS** m/z 387 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₁₇F₃N₂O₂ (386.37): Calculado C: 65.28, H: 4.43. Encontrado C: 65.36, H: 4.32.

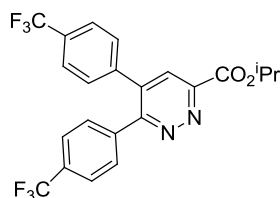
Síntesis de 14d:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 37.0 mg (0.11 mmol) de **13c**, 30.4 mg (0.25 mmol) de PhB(OH)₂, 5.1 mg (4.4 10⁻³ mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 165 μ L (0.33 mmol) de Na₂CO₃ aq. 2M, se obtuvieron 29.7 mg (70%) de un sólido blanco (pf. 126-128°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 7.29-7.49 (m, 7H, 7CH_{Ar}), 5.44 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH ⁱPr), 1.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (C=O), 161.0 (Ph-C=N), 150.7 (CH-C=N), 140.1 (C_{Ar} pCF₃Ph), 138.1 (C=CH-C=N), 135.7 (C_{Ar} Ph), 131.9 (C-CF₃), 131.5 (C-CF₃), 131.1 (C-CF₃), 130.6 (C-CF₃), 130.3 (2CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar} Ph), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.6 (C=CH-C=N), 126.1 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 126.0 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 126.0 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.9 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.6 (CF₃), 122.0 (CF₃), 70.8 (CH ⁱPr), 22.0 (2CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1745, 1641, 1265, 1157 cm⁻¹. **MS** m/z 387 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₁₇F₃N₂O₂ (386.37): Calculado C: 65.28, H: 4.43. Encontrado C: 65.36, H: 4.32.

Síntesis de 14e:

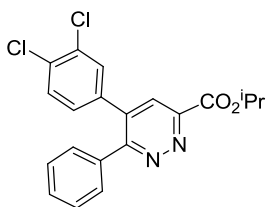


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 37.0 mg (0.11 mmol) de **13c**, 46.0 mg (0.24 mmol) de pCF₃PhB(OH)₂, 5.1 mg (4.4 10⁻³ mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 165 μ L (0.33 mmol) de Na₂CO₃

aq. 2M, se obtuvieron 19.0 mg (38%) de un sólido blanco (pf. 131-133°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2CH_{Ar}), 7.59-7.63 (m, 4H, 4CH_{Ar}), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2CH_{Ar}), 5.45 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 1.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.5 (C=O), 159.6 (pCF₃Ph-C=N), 151.1 (CH-C=N), 139.4 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 138.4 (C=CH-C=N), 130.7 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.8 (C=CH-C=N), 126.4 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 126.3 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 126.3 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 126.2 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.7 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.7 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.6 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 125.6 (CH_{Ar}=C_{Ar}-CF₃), 71.1 (CHⁱPr), 22.0 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1745, 1641, 1265, 1210, 1157 cm⁻¹. **MS** m/z 387 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₁₇F₃N₂O₂ (386.37): Calculado C: 65.28, H: 4.43. Encontrado C: 65.36, H: 4.32.

Síntesis de 14f:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 48.0 mg (0.15 mmol) de **13e**, 39.3 mg (0.32 mmol) de PhB(OH)₂, 6.9 mg (6 × 10⁻³ mmol) de Pd(PPh₃)₄ y 225 μL (0.45 mmol) de Na₂CO₃ aq. 2M, se obtuvieron 30.2 mg (52%) de un sólido blanco (pf. 125-127°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H, C=CH-C=N), 7.33-7.51 (m, 7H, 7CH_{Ar}), 7.00 (dd, *J* = 8.3, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 5.44 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 1.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (C=O), 161.1 (Ph-C=N), 150.4 (CH-C=N), 137.1 (C=CH-C=N), 136.4 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}-Cl), 133.6 (C_{Ar}-Cl), 131.0 (CH_{Ar} 3,4-diClPh), 130.9 (CH_{Ar} 3,4-diClPh), 130.3 (2CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar} Ph), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar} 3,4-diClPh), 128.3 (C=CH-C=N), 70.9 (CHⁱPr), 22.0 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1737, 1629, 1328, 1257, 1110 cm⁻¹. **MS** m/z 388 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₂ (387.26): Calculado C: 62.03, H: 4.16. Encontrado C: 61.95, H: 4.21.

CAPÍTULO IV:

SÍNTESIS DE ALQUIL- Y

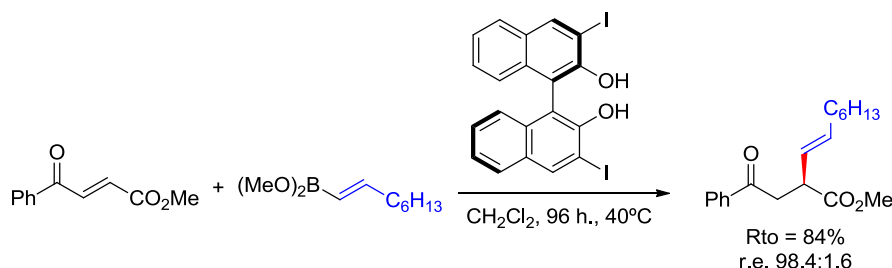
ALQUENILPIRIDAZINONAS

1. INTRODUCCIÓN

Como se ha indicado en el capítulo III de la presente Memoria (Síntesis de arilpiridazinonas y arilpiridazinas con actividad neuroprotectora), los compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados no han recibido mucha atención en las adiciones conjugadas de ácidos borónicos. En dicho capítulo, nuestros esfuerzos se han centrado en estudiar la reacción de adición conjugada de ácidos borónicos a compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados electrónicamente diferenciados empleando diferentes catalizadores de paladio. Sin embargo, la catálisis con Pd(II) presenta dos limitaciones: a) la competencia con la reacción de Heck y b) la posibilidad de introducir únicamente ácidos arilborónicos.

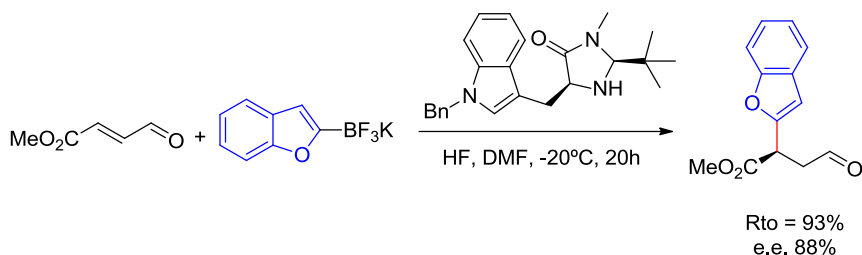
Como complemento de los estudios farmacológicos realizados en el capítulo precedente y con el fin de poder sintetizar alquenilpiridazinonas, decidimos explorar catalizadores alternativos para la adición de ácidos alquenilborónicos a los ésteres cetoglutaónicos. En la bibliografía reciente se recogen algunos ejemplos aislados de adiciones de ácidos borónicos y sus derivados a compuestos en-dicarbonílicos mediante activación con moléculas orgánicas en ausencia de metales de transición (Véase Capítulo I, Apartado 2.1.B).

En 2007, Chong estudió las reacciones de adición conjugada de ésteres borónicos a cetonas empleando binaftoles quirales como catalizadores.⁷³ Entre los ejemplos estudiados, describió la adición conjugada del ácido octenilborónico al (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de metilo obteniendo únicamente el producto de adición conjugada con un 84% de rendimiento y una r.e. 98.4:1.6 (Esquema 51).



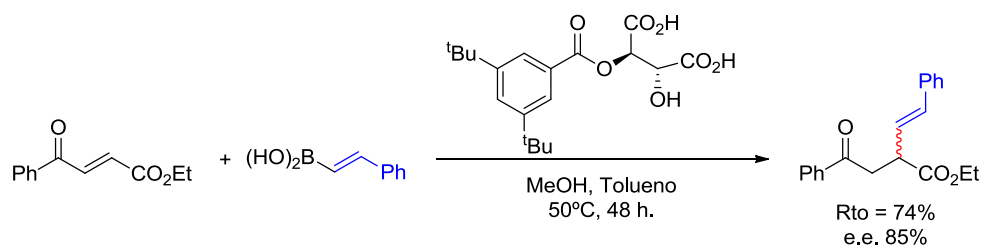
Esquema 51. Adición conjugada del éster octenilborónico a (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de metilo catalizada por un binaftol quiral

Ese mismo año, MacMillan publicó la adición de organotrifluoroboratos potásicos a aldehídos α,β -insaturados catalizada por aminas quirales.⁷⁹ Entre los ejemplos estudiados, se encontraba la adición conjugada de un derivado de 2-benzofurano al (*E*)-4-oxobut-2-enoato de metilo (Esquema 52).



Esquema 52. Adición conjugada del derivado de 2-benzofurano al 4-oxobut-2-enoato de metilo catalizada por una amina quirál

Por último, más recientemente Sugiura publicó la adición conjugada de ácidos borónicos a cetonas empleando como catalizadores derivados monoacilados del ácido tartárico.⁸⁷ Entre los ejemplos estudiados, se encontraba la adición conjugada del ácido fenilvinilborónico al (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de etilo que permitió obtener el producto de adición conjugada con un 74% de rendimiento y un 85% e.e. (Esquema 53).



Esquema 53. Adición conjugada del derivado del ácido fenilvinilborónico al (*E*)-4-fenil-4-oxobut-2-enoato de etilo catalizada por un derivado monoacilado del ácido tartárico

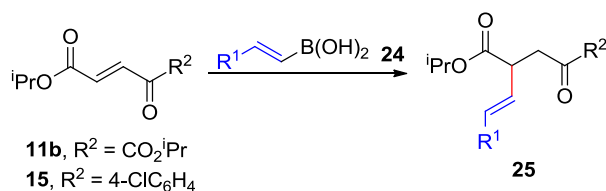
Así pues, y a la vista de estos ejemplos aislados, se puede concluir que las adiciones conjugadas a compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados con dos sustituyentes carbonílicos diferentes catalizadas por moléculas orgánicas, constituyen un aspecto de la química de los ácidos borónicos de interés potencialmente útil en la síntesis de nuevas piridazinonas con potencial actividad neuroprotectora. Se complementan de este modo los resultados descritos en el Capítulo III de esta Memoria.

2. OBJETIVOS

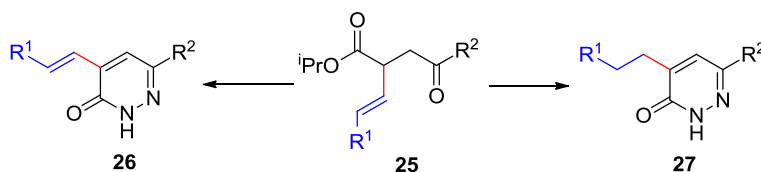
En el presente capítulo, nuestros esfuerzos se han centrado en la obtención de las piridazinonas **26** y **27** empleando como etapa clave del proceso la adición conjugada de ácidos alquenilborónicos catalizada por moléculas orgánicas sencillas.

De acuerdo con estos objetivos, hemos dividido el capítulo en los siguientes apartados:

- a) Adición conjugada de ácidos vinilborónicos a los sustratos **11b** y **15** catalizada por moléculas orgánicas sencillas.



b) Síntesis de las vinilpiridazinonas **26** y de las alquilpiridazinonas **27**.

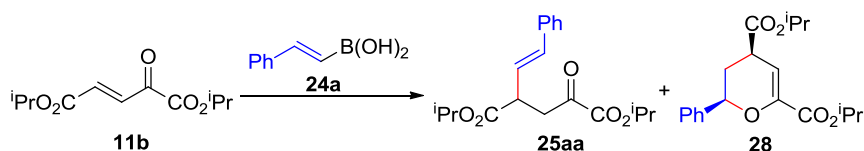


3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS VINILBORÓNICOS **24** A LOS COMPUESTOS **11b** Y **15**

Nuestra investigación comenzó estudiando diferentes moléculas orgánicas sencillas que pudiesen activar la reacción de adición conjugada del ácido fenilvinilborónico **24a** a la cetona **11b**. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Adición conjugada del ácido fenilvinilborónico **24a** al compuesto **11b**: Catálisis con diferentes moléculas orgánicas.^a



Entrada	Catalizador (Eq.)	Disolvente	Proporción 25aa : 28 (Rto %) ^c
1	Ácido tartárico (0.25) H ₂ O (1.0)	CH ₂ Cl ₂	30:70 (21)
2	Ácido tartárico (0.2) H ₂ O (1.0)	-	35:65 (22)
3	Ácido tartárico (0.2)	CH ₂ Cl ₂	100:0 (71)
4	Ácido tartárico (0.3)	CH ₂ Cl ₂	100:0 (87)
5	Ácido láctico (0.2)	CH ₂ Cl ₂	100:0 (25)
6	Ácido málico (0.2)	CH ₂ Cl ₂	100:0 (21)

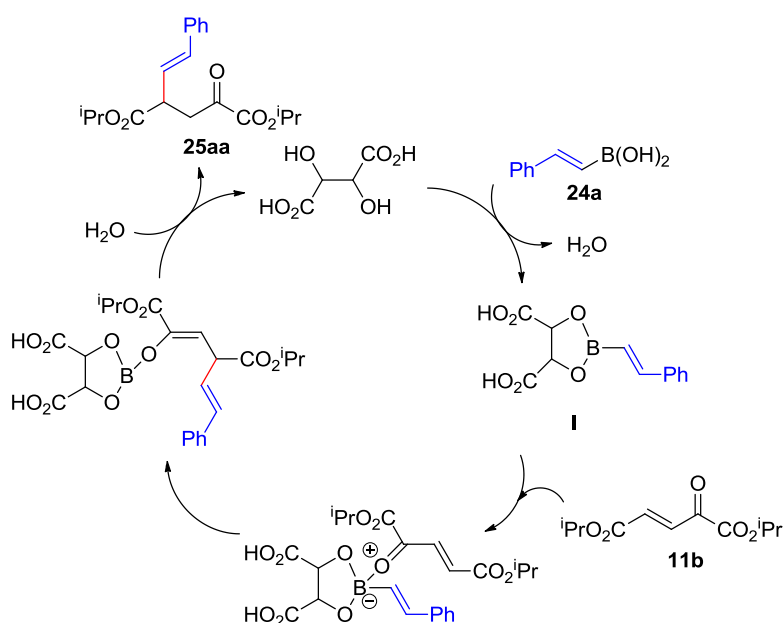
a) Las reacciones se llevaron a cabo durante 18 h a 60°C.

b) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz). Señales clave: δ (ppm): **25aa**, dd, 3.05; **28**, ddt, 2.38.

c) Rendimientos aislados de los compuestos **25aa** después de purificación sobre gel de sílice.

Basándonos en los resultados publicados por Sugiura,⁸⁷ decidimos emplear como catalizador el ácido tartárico.²⁰³ El empleo del ácido tartárico junto con 1 eq. de H₂O como aditivo en estas reacciones, tanto empleando CH₂Cl₂ como disolvente como en ausencia del mismo, permitió obtener una mezcla de los productos de adición conjugada **25aa** y el producto de cicloadición **28** siendo éste último el producto mayoritario de la reacción (Tabla 14, entradas 1 y 2). El empleo de cantidades catalíticas de ácido tartárico en ausencia de aditivos permitió obtener únicamente el producto de adición conjugada **25aa** con buen rendimiento sin observar la formación del producto **28** ni recuperar material de partida sin reaccionar (Tabla 14, entradas 3 y 4). A la vista de los resultados obtenidos, se estudiaron como catalizadores otras moléculas orgánicas con rasgos estructurales comunes al ácido tartárico. Así, el empleo de ácido láctico o ácido málico permitió obtener únicamente el producto de adición conjugada deseado **25aa** aunque con bajo rendimiento (Tabla 14, entradas 5 y 6). Con ninguna de las moléculas ensayadas se observó el producto de adición conjugada con respecto al éster isopropílico ni los productos de adición 1,2.

La formación del compuesto **25aa** se puede justificar mediante el ciclo catalítico propuesto en el Esquema 54.

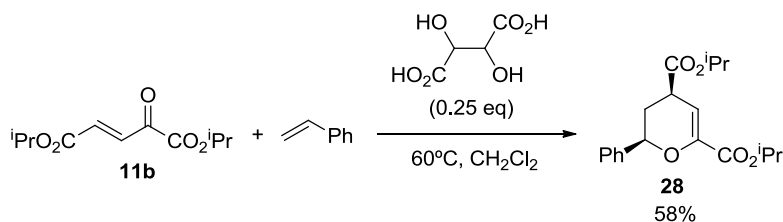


Esquema 54. Ciclo catalítico propuesto para la adición conjugada del ácido fenilvinilborónico **24a** a la cetona **11b**

La reacción del ácido fenilvinilborónico **24a** con el ácido tartárico genera el éster borónico intermedio **I**. La mayor electrofilia del átomo de boro en esta especie facilita su coordinación con el átomo de oxígeno de la cetona de partida **11b**. La adición intramolecular del resto estirilo a la cetona α,β-insaturada activada seguida de protonación, permite obtener el producto de adición conjugada y recuperar el catalizador.

²⁰³ Se empleó ácido tartárico racémico en todos los ensayos.

El compuesto **28** es el resultado de una reacción de cicloadición entre la cetona **11b** y estireno.²⁰⁴ Los ácidos alquenilborónicos pueden sufrir protonólisis en medio ácido a reflujo.²⁰⁵ Así, en los ensayos realizados empleando ácido tartárico en presencia de H₂O a reflujo, el ácido fenilvinilborónico se puede hidrolizar generando estireno, por lo que se obtienen mezclas de los productos de adición conjugada y cicloadición. Este resultado se confirmó haciendo reaccionar la cetona α,β -insaturada **11b** con estireno en presencia de ácido tartárico, lo que permitió obtener el producto **28** como único producto de reacción, sin observar el producto de adición conjugada **25aa** (Esquema 55).



Esquema 55. Reacción de cicloadición del estireno y la cetona **11b** en presencia de ácido tartárico

Una vez seleccionado el ácido tartárico como activante de la reacción de adición conjugada,²⁰⁶ nos decidimos a explorar la adición conjugada de otros ácidos vinilborónicos **24** a los materiales de partida **11b** y **15** (Tabla 15).

²⁰⁴ Para reacciones de cicloadición entre olefinas y cetonas α,β -insaturadas, véase por ejemplo: (a) Lv, J.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9786-9790. (b) Chen, X.-Y.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4441-4445. (c) Luan, Y.; Sun, H.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6480-6483. (d) Mullins, J. E.; Etoga, J.-L. G.; Gajewski, M.; DeGraw, J. I.; Thompson, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2298-2300. (e) Dmitriev, M. V.; Silaichev, P. S.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1873.

²⁰⁵ (a) Brown, H.C.; Basavaiah, D.; Kulkarni, S.U.; Lee, H.D.; Negishi, E.-i.; Katz, J.J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5270-5276. (b) Brown, H.C.; Basavaiah, D.; Kulkarni, S.U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3808-3810.

²⁰⁶ En el Capítulo V de la presente Memoria se describen reacciones de adición conjugada catalizadas por anhídrido trifluoroacético (TFAA). El empleo de este tipo de activación en la reacción de **24a** con **11b** (TFAA, 0.5 eq, t.a., CH₂Cl₂) condujo a la recuperación de **11b** inalterado. Cuando la reacción se llevó a cabo a 60 °C (TFAA, 0.25 eq, CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 20:80 (87%) del producto de adición conjugada **25aa** y del producto de cicloadición **28**. Al emplear cantidades estequiométricas de TFAA a 60°C se obtuvo únicamente el producto **29** con rendimiento moderado (34%). La formación de **29** se puede justificar mediante protonólisis del doble enlace y ciclación con el grupo éster de la posición terminal.

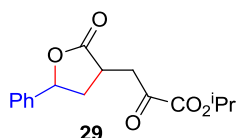
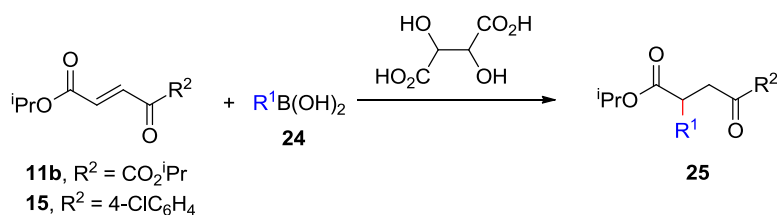
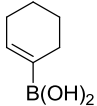
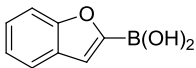
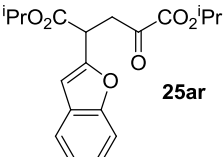
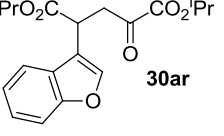
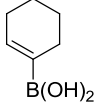
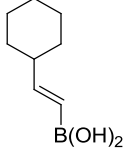


Tabla 15. Adición conjugada de diferentes ácidos alquenilborónicos **24** a los compuestos **11b** y **15** en presencia de ácido tartárico.^a


Entrada	11b ó 15, R ²	24, R ¹	Catalizador (Eq.)	Rto (%) ^b
1	11b, CO ₂ ⁱ Pr	24a, PhCH=CH	0.3	25aa (87)
2	11b, CO ₂ ⁱ Pr	24b, <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH=CH	0.3	25ab (65)
3	11b, CO ₂ ⁱ Pr	24b, <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH=CH	1.0	25ab (85)
4	11b, CO ₂ ⁱ Pr	24c, <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	0.5	25ac (55)
5	11b, CO ₂ ⁱ Pr	24c, <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	1.0	25ac (73)
6	11b, CO ₂ ⁱ Pr	24d, <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH	0.5	25ad (89)
7	11b, CO ₂ ⁱ Pr	24e, <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄ -CH=CH	0.5	25ae (0)
8	11b, CO ₂ ⁱ Pr	 24f, B(OH) ₂	1.0	25af (78)
9	11b, CO ₂ ⁱ Pr	 3r, B(OH) ₂	1.0	25ar:30ar 1:1 ^c (75) ^d  25ar  30ar
10	15, <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	24a, PhCH=CH	0.3	25ba (98)
11	15, <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	24c, <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	0.5	25bc (95)
12	15, <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	 24f, B(OH) ₂	1.0	25bf (83)
13	15, <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	 24g, B(OH) ₂	1.0	25bg (85)
14	15, <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	24h, PhCH ₂ CH=CH	0.5	25bh (82)

a) Las reacciones se llevaron a cabo en CH₂Cl₂ a 60°C durante 18 h.

b) Rendimientos aislados de los compuestos después de purificación sobre gel de sílice.

c) Determinada por integración de los espectros del crudo de reacción ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz). Señales clave: δ (ppm): **25ar**, s, 6.52; **30ar**, s, 7.49.

d) Rendimiento conjunto de los compuestos **25ar** y **30ar** después de purificación sobre gel de sílice.

De esta manera, se comprobó que la reacción también tenía lugar cuando el resto aromático del ácido fenilvinilborónico se encontraba sustituido por grupos electrodonadores (Tabla 15, entradas 1 - 6), si bien en algunos casos fue necesario utilizar cantidades estequiométricas de ácido tartárico para lograr la conversión total de la cetona de partida **11b**. Por otra parte, la reacción no tuvo lugar cuando el resto aromático del ácido fenilvinilborónico se encontraba sustituido por grupos electrodonadores (Tabla 15, entrada 7). La cetona **11b** reaccionó con el ácido ciclohexenilborónico **24f** (Tabla 15, entrada 8), demostrando que la reacción puede tener lugar con ácidos vinilborónicos sustituidos en el carbono 1. Por último, se ensayó la reacción con el derivado de benzofurano **3r** obteniendo una mezcla 1:1 de los productos de adición en C2 y en C3 (Tabla 15, entrada 9). La formación de este último producto se puede explicar mediante reacción de tipo Friedel-Crafts/Michael del compuesto **3r** seguida de protodesborilación.

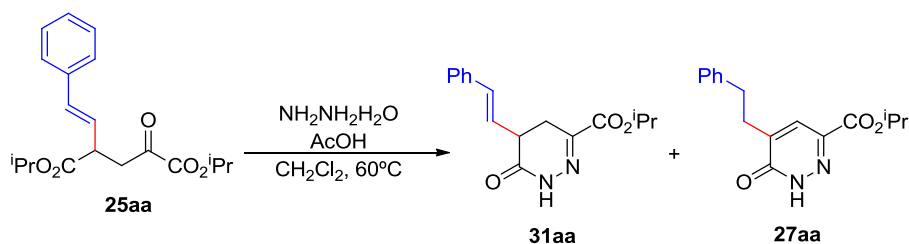
A continuación, se decidió emplear como sustrato de partida un 4-oxobutenoato en el que la cetona tuviera un menor carácter electrófilo, con el fin de comprobar si se seguía obteniendo únicamente el producto de adición conjugada con respecto a la cetona o se observaba la adición conjugada con la regioquímica contraria. Por este motivo, se sintetizó la cetona **15** y se hizo reaccionar con los ácidos arilvinilborónicos **24a** y **24c** permitiendo obtener los correspondientes productos de adición conjugada **25ba** y **25bc** con excelentes rendimientos (Tabla 15, entradas 10 y 11). Al igual que con el compuesto **11b**, se observó reacción con el ácido ciclohexenilborónico **24f** (Tabla 15, entrada 12). Asimismo, la reacción también tuvo lugar al emplear los ácidos ciclohexilvinilborónico **24g** y benzilvinilborónico **24h**, permitiendo obtener el producto de adición conjugada con respecto a la cetona con muy buenos rendimientos (Tabla 15, entradas 13 y 14). En ningún caso estudiado se observó el producto de adición al grupo carbonilo de cetona (adición 1,2).

3.2. SÍNTESIS DE LAS PIRIDAZINONAS 26 Y 27

Para conseguir la conversión de los productos de adición conjugada **25** en las vinilpiridazinonas **26** se emplearon las mismas condiciones que para la obtención de las arilpiridazinonas análogas (Véase el capítulo III de la presente Memoria), es decir, ciclación con hidrazina en medio ácido. De esta manera, se hizo reaccionar el producto **25aa** con 5 eq. de hidrazina en presencia de 3 eq. de ácido acético en CH₂Cl₂ a reflujo durante 18 h. Sin embargo, en este caso, además del producto de ciclación esperado **31aa** se obtuvo como producto minoritario la alquilpiridazinona **27aa** como resultado de la isomerización del doble enlace exocíclico, que permite la aromatización *in situ* de las correspondientes vinilpiridazinonas (Tabla 16, entrada 1).²⁰⁷ Con objeto de encontrar las condiciones óptimas para la ciclación que permitieran obtener selectivamente los productos **31aa** y **27aa** se llevaron a los ensayos que se muestran en la Tabla 16.

²⁰⁷ Para la aromatización a piridazinonas en el medio de reacción mediante isomerización de un doble enlace exocíclico véase, por ejemplo: Albrecht, A.; Koszok, J.; Kobucinski, M.; Janecki, T. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1197–1200.

Tabla 16. Ciclación del compuesto **25aa** a la vinildihidropiridazinona **31aa** y a la alquilpiridazinona **27aa**.



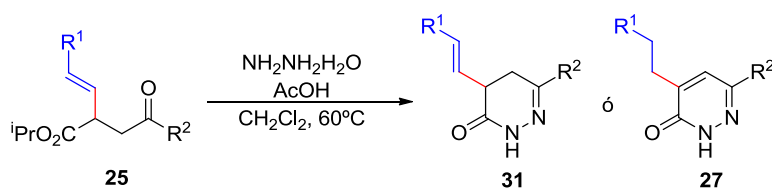
Entrada	NH ₂ NH ₂ H ₂ O (Eq.)	AcOH (Eq.)	Tiempo (h)	Relación 31aa/27aa, ^a (Rto, %) ^b
1	5	3.0	18	70:30 (82)
2	3	3.0	18	65:35 (78)
3	2	1.0	18	55:45 (73)
4	1	1.0	18	75:25 (73)
5	1	0.5	5	100:0 (75)
6	10	6.0	48	10:90 (68)
7	10	10.0	48	0:100 (71)

a) Determinada por integración de los espectros ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) del crudo de reacción. Señales clave: δ (ppm): **31aa**, 6.19; **27aa**, 7.58.

b) Rendimientos aislados de los compuestos después de purificación sobre gel de sílice.

Después de estudiar la influencia de la hidrazina, el ácido acético y el tiempo en la reacción, se encontraron condiciones que permitieron obtener selectivamente el producto **31aa** (Tabla 16, entrada 5) o el compuesto **27aa** (Tabla 16, entrada 7). Con estos resultados, decidimos ciclar el resto de compuestos **25**, permitiendo obtener así diferentes vinildihidropiridazinonas **31** y alquilpiridazinonas **27** (Tabla 17).

Así, a partir del mismo producto de partida **25**, variando las condiciones de reacción, se consiguió obtener las vinildihidropiridazinonas **31** o las alquilpiridazinonas **27**. El único ejemplo en el que no se pudieron obtener éstas últimas fue en el caso en el que el doble enlace está sustituido en las posiciones 1 y 2 (Tabla 17, entrada 6 y 7, 13 y 14). Esta sustitución hace que el doble enlace sea más estable y, por tanto, no isomerice en el medio de reacción para obtener la alquilpiridazinona **27** correspondiente, obteniendo en esos casos las vinildihidropiridazinonas **31**.

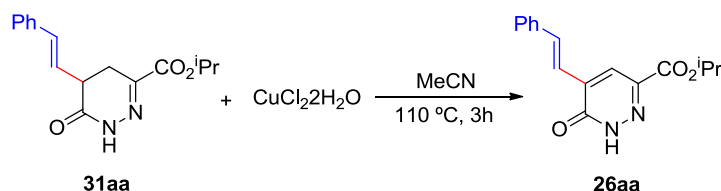
Tabla 17. Síntesis de las vinildihidropiridazinonas **31** y alquilpiridazinonas **27**.


Entrada	R ¹	R ²	NH ₂ NH ₂ H ₂ O (Eq.)	AcOH (Eq.)	Tiempo (h)	Rto (%) ^a
1	<i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄	CO ₂ ⁱ Pr	10	10	48	27ab (71)
2	<i>p</i> F-C ₆ H ₄	CO ₂ ⁱ Pr	1	0.5	3	31ac (68)
3	<i>p</i> F-C ₆ H ₄	CO ₂ ⁱ Pr	10	10	48	27ac (69)
4	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ ⁱ Pr	1	0.5	3	31ad (80)
5	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	CO ₂ ⁱ Pr	10	10	48	27ad (72)
6		CO ₂ ⁱ Pr	1	0.5	18	31af (68)
7		CO ₂ ⁱ Pr	10	10	120	31af (39)
8	Ph	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	1	0.2	4	31ba (72)
9	Ph	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	10	10	72	27ba (65)
10	<i>p</i> F-C ₆ H ₄	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	1	1	4	31bc (62)
11	<i>p</i> F-C ₆ H ₄	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	10	10	48	27bc (75)
12	PhCH ₂	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	10	10	48	27bh (77)
13		<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	1	0.5	18	31bf (67)
14		<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄	10	10	120	31bf (37)

a) Rendimientos aislados de los compuestos después de purificación sobre gel de sílice.

Para llevar a cabo la aromatización de las vinildihidropiridazinonas **31** y obtener así las vinilpiridazinonas **26**, existen diferentes procedimientos descritos en la bibliografía. Como ejemplo, se ha llevado a cabo la aromatización del compuesto **31aa** empleando CuCl₂·2H₂O en MeCN.²⁰⁸ Se llega así a la vinilpiridazinona **26aa** con un 75% de rendimiento (Esquema 56).

²⁰⁸ La aromatización de dihidropiridazinonas empleando CuCl₂ es un procedimiento general para la obtención de piridazinonas. Véase, por ejemplo: Brule, C.; Bouillon, J.-P.; Nicolai, E.; Portella, C. *Synthesis* **2003**, 436-442.



Esquema 56. Aromatización del compuesto **31aa**

4. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha estudiado la reacción de adición conjugada de ácidos alquenilborónicos **24** a los compuestos 1,4-dicarbonílicos α,β -insaturados electrónicamente diferenciados **11b** y **15**, empleando como activante de la reacción el ácido tartárico en ausencia de metal de transición.

Los productos de adición conjugada así obtenidos, compuestos **25**, han sido transformados en vinilpiridazinonas **26** siguiendo procedimientos sencillos descritos en la bibliografía. A su vez, a partir de estos mismos productos **25**, variando las condiciones de reacción y mediante un procedimiento en una sola etapa (*one-pot*) se han sintetizado nuevas alquilpiridazinonas **27**. Las piridazinonas así sintetizadas constituyen potenciales candidatos para el desarrollo de pequeñas moléculas lipofílicas que puedan ser utilizados como fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas.²⁰⁹

Estos resultados complementan los obtenidos en el capítulo precedente de esta memoria (Capítulo III) que permiten la síntesis de arilpiridazinonas mediante el empleo de ácidos arilborónicos y catálisis metálica.

²⁰⁹ La evaluación de la actividad farmacológica de estos compuestos forma parte de la Tesis Doctoral de la Lda. Andrea Ortega Mardones, UCM (En curso).

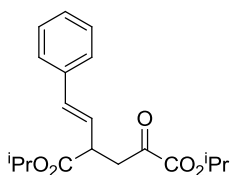
5. PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

5.1. ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS VINILBORÓNICOS **24** A LOS MATERIALES DE PARTIDA **11b** y **15**

Procedimiento general: En un vial con tapón de rosca se introdujo el material de partida **11b** ó **15** (1 eq) y se disolvió en cloruro de metileno anhidro (1 mL). Se añadieron sucesivamente el correspondiente ácido borónico **24** (2.5 eq.) y el ácido tartárico. La mezcla se mantuvo con agitación a 60°C durante 18 h. Tras dilución con cloruro de metileno (5 mL), la disolución resultante se lavó con Na₂CO₃ saturado, y la fase acuosa resultante se extrajo con Et₂O (3 x 5 mL) y secó sobre sulfato magnésico. Tras eliminación del desecante por filtración y del disolvente por evaporación a presión reducida se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt = 8:2).

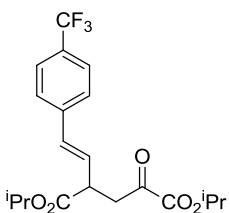
Síntesis de **25aa**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 162.8 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **24a** y 19.8 mg (0.13 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 127.2 mg (87%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.13-7.34 (m, 5H, *H*_{Ar}), 6.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.11 (dd, *J* = 16.0, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.07 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 4.95 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 3.62 (ddd, *J* = 9.0, *J* = 8.3, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.41 (dd, *J* = 18.7, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.05 (dd, *J* = 18.7, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 192.4 (C=O), 172.1 (C=O), 160.1 (C=O), 136.5 (C_{Ar}), 133.2 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH=CH-CH), 126.5 (2CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 71.0 (OCH), 68.9 (OCH), 44.0 (CH-CH₂), 41.3 (CH-CH₂), 21.8 (CH₃ⁱPr), 21.7 (CH₃ⁱPr), 21.6 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2980, 2928, 1719, 1628, 1435, 1269, 1120 cm⁻¹. **MS** *m/z* 355 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₉H₂₄O₅ (332.16): Calculado C: 68.66, H: 7.28. Encontrado C: 68.57, H: 7.35.

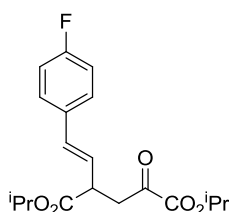
Síntesis de **25ab**:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 137.6 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **24b** y 66.0 mg (0.44 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 149.7 mg (85%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.30 (dd, J = 16.0, J = 8.2 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.14 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 5.03 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 3.72 (ddd, J = 8.8, J = 8.2, J = 5.2 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.48 (dd, J = 18.7, J = 8.8 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.14 (dd, J = 18.7, J = 5.2 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 192.2 (C=O), 171.7 (C=O), 160.1 (C=O), 140.0 (C_{Ar}), 131.9 (pCF₃Ph -CH=CH), 128.2 (CH=CH-CH), 126.7 (2CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 125.7 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 125.6 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 125.6 (CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃), 71.1 (OCH), 69.2 (OCH), 44.0 (CH-CH₂), 41.1 (CH-CH₂), 21.8 (CH₃ⁱPr), 21.7 (CH₃ⁱPr), 21.7 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2982, 2925, 1728, 1627, 1446, 1260, 1111 cm⁻¹. **MS** m/z 423 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₂₃F₃O₅ (400.39): Calculado C: 60.00, H: 5.79. Encontrado C: 60.09, H: 5.78.

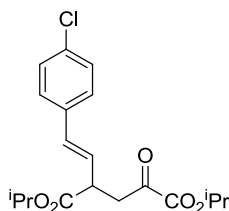
Síntesis de 25ac:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 182.5 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **24c** y 66.0 mg (0.44 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 112.5 mg (73%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.27 (m, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 6.92 (t, J = 8.7 Hz, 2H, 2CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.03 (dd, J = 16.0, J = 8.2 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.06 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 4.95 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 3.60 (ddd, J = 8.8, J = 8.2, J = 5.1 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.39 (dd, J = 18.7, J = 8.8 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.05 (dd, J = 18.7, J = 5.1 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 192.3 (C=O), 172.0 (C=O), 164.2 (C_{Ar}-F), 160.9 (C_{Ar}-F), 160.1 (C=O), 132.8 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.0 (pFPh-CH=CH), 128.1 (CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 128.0 (CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 125.2 (CH=CH-CH), 125.1 (CH=CH-CH), 115.7 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 115.4 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 71.0 (OCH), 69.0 (OCH), 44.0 (CH-CH₂), 41.3 (CH-CH₂), 21.8 (CH₃ⁱPr), 21.8 (CH₃ⁱPr), 21.7 (2CH₃ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2976, 2920, 1739, 1635, 1451, 1233, 1128 cm⁻¹. **MS** m/z 373 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₉H₂₃FO₅ (350.38): Calculado C: 65.13, H: 6.62. Encontrado C: 65.09, H: 6.78.

Síntesis de 25ad:

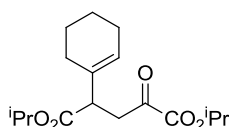


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 100.6 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **24d** y 33.0 mg (0.22 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 143.6 mg (89%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (s, 4H, 4CH_{Ar}), 6.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 6.08 (dd, J = 15.9, J = 8.1 Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 5.05 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 4.94 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CHⁱPr), 3.60 (ddd, J = 8.8, J = 8.1, J = 5.1 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.38 (dd, J = 18.7, J = 8.8 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.04 (dd, J =

18.7, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH-CH₂), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.2 (C=O), 171.9 (C=O), 160.1 (C=O), 135.0 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}-Cl), 132.0 (pClPh-CH=CH), 128.8 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 126.1 (CH=CH-CH), 71.1 (OCH), 69.0 (OCH), 44.0 (CH-CH₂), 41.2 (CH-CH₂), 21.8 (CH₃ⁱPr), 21.8 (CH₃ⁱPr), 21.7 (2CH₃ⁱPr) ppm. IR (CHCl₃) ν 2980, 2929, 1728, 1628, 1444, 1238, 1110 cm⁻¹. MS m/z 389 (M + Na)⁺. Análisis elemental de C₁₉H₂₃ClO₅ (366.84): Calculado C: 62.21, H: 6.32. Encontrado C: 62.28, H: 6.29.

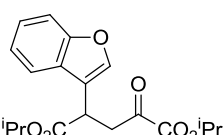
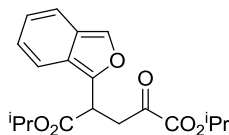
Síntesis de 25af:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 138.5 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **24f** y 66.0 mg (0.44 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 106.5 mg (78%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.57-5.64 (m, 1H, CH=C), 5.13 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHⁱPr), 5.00 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHⁱPr), 3.37-3.52 (m, 2H, CH-CH₂), 2.82-2.98 (m, 1H, CH-CH₂), 1.84-2.09 (m, 4H, 2CH₂), 1.49-1.66 (m, 4H, 2CH₂), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 193.2 (C=O), 172.3 (C=O), 160.4 (C=O), 134.1 (C=CH), 125.7 (C=CH), 70.9 (OCH), 68.4 (OCH), 48.0 (CH-CH₂), 40.4 (CH-CH₂), 26.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.2 (CH₂), 21.9 (CH₃ⁱPr), 21.7 (3CH₃ⁱPr) ppm. IR (CHCl₃) ν 1726, 1620, 1439, 1275, 1120 cm⁻¹. MS m/z 333 (M + Na)⁺. Análisis elemental de C₁₇H₂₆O₅ (310.39): Calculado C: 65.78, H: 8.44. Encontrado C: 65.70, H: 8.35.

Síntesis de 25ar y 30ar:

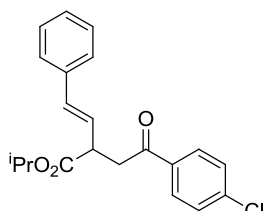


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 178.1 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **3r** y 66.0 mg (0.44 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 114.3 mg (75%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56-7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.49 (s, 1H, CH-C_{Ar}=CH_{Ar}-O), 7.32-7.46 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.06-7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.52 (s, 1H, CH_{Ar}-C_{Ar}=CH_{Ar}-O), 4.84-5.14 (m, 1H, 4CHⁱPr), 4.29 (dd, $J = 9.7$, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH-CH₂), 4.23 (dd, $J = 10.0$, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH-CH₂), 3.77 (dd, $J = 19.0$, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH-CH₂), 3.74 (dd, $J = 19.1$, $J = 9.7$ Hz, 1H, CH-CH₂), 3.26 (dd, $J = 19.1$, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH-CH₂), 3.16 (dd, $J = 19.0$, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH-CH₂), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 2CH₃ⁱPr), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃ⁱPr) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.3 (C=O), 191.8 (C=O), 171.5 (C=O), 169.6 (C=O), 160.0 (C=O), 159.9 (C=O), 155.5 (C_{Ar}), 154.9 (C_{Ar}), 153.5 (C_{Ar}), 142.4 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 117.2 (C_{Ar}), 111.8

(CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 104.3 (CH_{Ar}), 71.2 (CH ⁱPr), 71.1 (CH ⁱPr), 69.7 (CH ⁱPr), 69.3 (CH ⁱPr), 41.3 (CH-CH₂), 40.8 (CH-CH₂), 40.3 (CH-CH₂), 36.7 (CH-CH₂), 21.8 (CH₃ ⁱPr), 21.7 (CH₃ ⁱPr), 21.7 (4CH₃ ⁱPr), 21.6 (CH₃ ⁱPr), 21.6 (CH₃ ⁱPr) ppm.

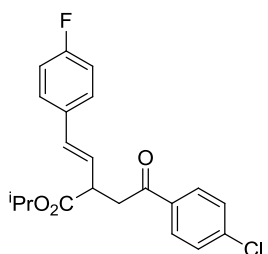
Síntesis de 25ba:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.40 mmol) de **15**, 148.0 mg (1.00 mmol) del ácido borónico **24a** y 18.0 mg (0.12 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 139.9 mg (98%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-Cl), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=C_{Ar}-Cl), 7.14-7.32 (m, 5H, H_{Ar} Ph), 6.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.18 (dd, *J* = 15.9, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.97 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH ⁱPr), 3.76 (ddd, *J* = 9.0, *J* = 8.2, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.57 (dd, *J* = 17.6, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.11 (dd, *J* = 17.6, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃ ⁱPr), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃ ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 196.5 (C=O), 172.8 (C=O), 139.9 (C_{Ar}-Cl), 136.7 (C_{Ar} Ph), 135.0 (C_{Ar} pClPh), 132.9 (Ph-CH=CH), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar} Ph), 126.5 (2CH_{Ar}), 126.2 (Ph-CH=CH-CH), 68.7 (OCH), 44.5 (CH-CH₂), 40.9 (CH-CH₂), 21.9 (CH₃ ⁱPr), 21.8 (CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2989, 2936, 1725, 1631, 1437, 1220, 1127 cm⁻¹. **MS** m/z 379 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₂₁ClO₃ (356.84): Calculado C: 70.68, H: 5.93. Encontrado C: 70.54, H: 5.98.

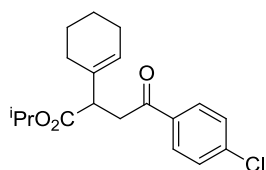
Síntesis de 25bc:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.40 mmol) de **15**, 166.0 mg (1.00 mmol) del ácido borónico **24c** y 30.0 mg (0.20 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 142.4 mg (95%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-Cl), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=C_{Ar}-Cl), 7.24 (dd, *J* = 8.6, *J* = 5.5 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 6.91 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 6.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 6.09 (dd, *J* = 16.0, *J* = 8.2 Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 4.96 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH ⁱPr), 3.73 (ddd, *J* = 9.0, *J* = 8.2, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.55 (dd, *J* = 17.6, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.10 (dd, *J* = 17.6, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃ ⁱPr), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃ ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 196.7 (C=O), 169.7 (C=O), 164.2 (C_{Ar}-F), 160.9 (C_{Ar}-F), 138.7 (C_{Ar}-Cl), 134.8 (C_{Ar} pClPh), 133.2 (C_{Ar} pFPh), 132.9 (pFPh-CH=CH), 129.6 (2CH_{Ar} pClPh), 128.7 (2CH_{Ar} pClPh), 128.1 (CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 127.9 (CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 125.2 (pFPh-CH=CH-CH), 124.9 (pFPh-CH=CH-CH), 115.7 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 115.4 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 68.7 (OCH), 44.5 (CH-CH₂), 41.0 (CH-CH₂), 21.9 (CH₃ ⁱPr), 21.8 (CH₃ ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2978, 2931, 1728, 1631, 1465, 1247, 1145 cm⁻¹. **MS** m/z 397 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₂₀ClFO₃ (374.83): Calculado C: 67.29, H: 5.38. Encontrado C: 67.22, H: 5.45.

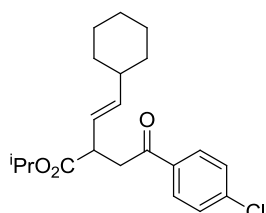
Síntesis de 25bf:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.40 mmol) de **15**, 126.0 mg (1.00 mmol) del ácido borónico **24f** y 60.0 mg (0.40 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 111.2 mg (83%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-Cl), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=C_{Ar}-Cl), 5.60-5.67 (m, 1H, CH=C), 5.00 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CH^{*i*}Pr), 3.50-3.68 (m, 2H, CH-CH₂), 2.98 (dd, J = 16.4, J = 2.9 Hz, 1H, CH-CH₂), 1.89-2.15 (m, 4H, 2CH₂), 1.49-1.68 (m, 4H, 2CH₂), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃^{*i*}Pr), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃^{*i*}Pr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 197.4 (C=O), 172.9 (C=O), 139.6 (C_{Ar}-Cl), 135.3 (C_{Ar} pClPh), 134.7 (C=CH), 129.6 (2CH_{Ar} pClPh), 129.0 (2CH_{Ar} pClPh), 125.1 (C=CH), 68.1 (OCH), 48.3 (CH-CH₂), 39.9 (CH-CH₂), 27.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.0 (CH₂), 22.2 (CH₂), 21.9 (CH₃^{*i*}Pr), 21.7 (CH₃^{*i*}Pr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1732, 1623, 1458, 1298, 1101 cm⁻¹. **MS** m/z 357 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₉H₂₃ClO₃ (334.84): Calculado C: 68.15, H: 6.92. Encontrado C: 68.24, H: 6.83.

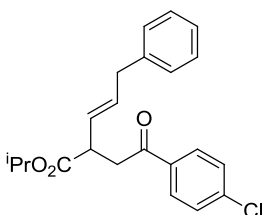
Síntesis de 25bg:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.40 mmol) de **15**, 154.0 mg (1.00 mmol) del ácido borónico **24g** y 60.0 mg (0.40 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 123.4 mg (85%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}-Cl), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2CH_{Ar}=C_{Ar}-Cl), 5.59 (dd, J = 15.4, J = 6.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.42 (dd, J = 15.4, J = 7.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.00 (q, J = 6.2 Hz, 1H, CH^{*i*}Pr), 3.45-3.63 (m, 2H, CH-CH₂), 2.96-3.10 (m, 1H, CH-CH₂), 1.86-2.00 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂), 1.52-1.76 (m, 8H, 4CH₂), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃^{*i*}Pr), 1.21-1.29 (m, 2H, CH₂), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃^{*i*}Pr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 196.9 (C=O), 173.3 (C=O), 140.1 (CH=CH), 139.7 (C_{Ar}-Cl), 135.2 (C_{Ar} pClPh), 129.6 (2CH_{Ar} pClPh), 129.0 (2CH_{Ar} pClPh), 123.9 (CH=CH), 68.2 (OCH), 44.2 (CH-CH₂), 41.0 (CH-CH₂), 40.7 (CH₂-CH-CH₂), 32.9 (2CH₂), 26.2 (CH₂), 26.1 (2CH₂), 21.9 (CH₃^{*i*}Pr), 21.7 (CH₃^{*i*}Pr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1738, 1630, 1486, 1321, 1098 cm⁻¹. **MS** m/z 385 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₂₇ClO₃ (362.89): Calculado C: 69.50, H: 7.50. Encontrado C: 69.51, H: 7.45.

Síntesis de 25bh:

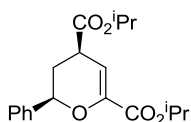


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.40 mmol) de **15**, 162.0 mg (1.00 mmol) del ácido borónico **24h** y 30.0 mg (0.20 mmol) de ácido tartárico, se obtuvieron 121.6 mg (82%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H,

$2\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $2\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$), 7.00-7.24 (m, 5H, H_{Ar} Ph), 5.74 (dt, $J = 15.3$, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 5.51 (dd, $J = 15.3$, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 4.94 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^{iPr}), 3.59 (ddd, $J = 9.2$, $J = 7.8$, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.45 (dd, $J = 17.4$, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ph- CH_2), 2.99 (dd, $J = 17.4$, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 196.6 ($\text{C}=\text{O}$), 172.9 ($\text{C}=\text{O}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$), 139.7 (C_{Ar} Ph), 135.1 (C_{Ar} pClPh), 132.6 (Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar} Ph), 126.3 (Ph- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 68.3 (OCH), 44.2 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 40.6 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 38.9 (Ph- CH_2), 21.9 (CH_3^{iPr}), 21.7 (CH_3^{iPr}) ppm. IR (CHCl_3) ν 2986, 2930, 1728, 1629, 1448, 1231, 1115 cm^{-1} . MS m/z 393 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. **Análisis elemental** de $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$ (370.87): Calculado C: 71.25, H: 6.25. Encontrado C: 71.18, H: 6.33.

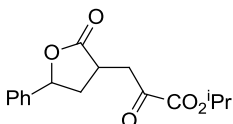
Síntesis de 28:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 162.8 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **24a** y 16 μL (0.11 mmol) de TFAA, se obtuvieron 111.2 mg (76%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.43 (m, 5H, H_{Ar}), 6.18-6.19 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.12 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^{iPr}), 5.03 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^{iPr}), 4.96 (dd, $J = 11.4$, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ph- CH), 3.57 (ddd, $J = 11.4$, $J = 6.4$, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CO}_2^{\text{iPr}}$), 2.38 (ddt, $J = 14.0$, $J = 6.4$, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.09 (dt, $J = 14.0$, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH_2), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 171.5 ($\text{C}=\text{O}$), 162.1 ($\text{C}=\text{O}$), 145.8 ($\text{CH}=\text{C}$), 140.2 (C_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 107.4 ($\text{CH}=\text{C}$), 77.9 ($\text{CH}-\text{Ph}$), 69.1 (CH^{iPr}), 68.9 (CH^{iPr}), 39.3 ($\text{CH}-\text{CO}_2^{\text{iPr}}$), 32.6 (CH_2), 21.9 (CH_3^{iPr}), 21.9 (CH_3^{iPr}), 21.8 (CH_3^{iPr}), 21.8 (CH_3^{iPr}) ppm. IR (CHCl_3) ν 2992, 2947, 1615, 1481, 1311 cm^{-1} . MS m/z 333 ($\text{M} + 1$) $^+$. **Análisis elemental** de $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (332.39): Calculado C: 68.66, H: 7.28. Encontrado C: 68.57, H: 7.35.

Síntesis de 29:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 100.0 mg (0.44 mmol) de **11b**, 162.8 mg (1.10 mmol) del ácido borónico **24a** y 76 μL (0.55 mmol) de TFAA, se obtuvieron 43.4 mg (34%) de un aceite amarillo.

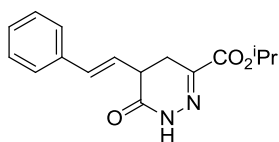
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 5.44 (dd, $J = 10.7$, $J = 5.8$ Hz, 1H, Ph- CH), 5.16 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^{iPr}), 3.53 (dd, $J = 19.6$, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2-\text{CO}_2^{\text{iPr}}$), 3.25 (td, $J = 8.3$, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}_2^{\text{iPr}}$), 3.15 (dd, $J = 19.6$, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2-\text{CO}_2^{\text{iPr}}$), 2.91 (ddd, $J = 14.1$, $J = 8.3$, $J = 5.8$ Hz, 1H, Ph- $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.93 (dt, $J = 14.1$, $J = 10.7$ Hz, 1H, Ph- $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3^{\text{iPr}}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 192.1 ($\text{C}=\text{O}$), 177.3 ($\text{C}=\text{O}$), 159.9 ($\text{C}=\text{O}$), 138.7 (C_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 125.8 (2CH_{Ar}), 80.2 ($\text{CH}-\text{Ph}$), 71.4 (CH^{iPr}), 39.8 ($\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CO}_2^{\text{iPr}}$), 37.7 (Ph- $\text{CH}-\text{CH}_2$), 37.0 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CO}_2^{\text{iPr}}$), 21.7 ($2\text{CH}_3^{\text{iPr}}$) ppm. IR

(CHCl₃) ν 2987, 2945, 1734, 1637, 1289, 1179 cm⁻¹. **MS** m/z 291 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₁₈O₅ (290.31): Calculado C: 66.19, H: 6.25. Encontrado C: 66.28, H: 6.18.

5.2. SÍNTESIS DE LAS VINILDIHIDROPIRIDAZINONAS 31 Y DE LAS ALQUILPIRIDAZINONAS 27

Procedimiento general: A una disolución del compuesto **25** en CH₂Cl₂ (2 mL) se adicionaron la hidrazina y el AcOH. La disolución se calentó a 60°C durante el tiempo indicado en las Tablas 16 y 17. Una vez que la mezcla alcanzó t.a., el disolvente se evaporó a vacío, y el residuo resultante fue purificado en columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt 1:1).

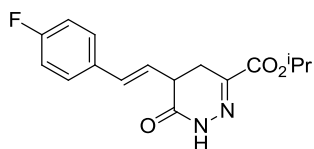
Síntesis de 31aa:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.15 mmol) de **25aa**, 7 10⁻³ μ L (0.15 mmol) de hidrazina y 4 10⁻³ μ L (0.08 mmol) de AcOH, se obtuvieron 32.2 mg (75%) de un sólido blanco (pf. 158-160°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (s ancho, 1H, **NH**), 7.14-7.33 (m, 5H, **H_{Ar}**), 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H, Ph-**CH=CH**), 6.19 (dd, J = 16.0, J = 6.4 Hz, 1H, Ph-CH=**CH**), 5.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H, **CH** ⁱPr), 3.30 (ddd, J = 10.0, J = 7.2, J = 6.4 Hz, 1H, **CH-CH₂**), 3.12 (dd, J = 17.7, J = 7.2 Hz, 1H, **CH-CH₂**), 2.87 (dd, J = 17.7, J = 10.0 Hz, 1H, **CH-CH₂**), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H, 2**CH₃** ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C=O), 162.7 (C=O), 143.4 (C=N), 136.1 (**C_{Ar}**), 133.5 (Ph-CH=CH), 128.7 (2**CH_{Ar}**), 128.6 (**CH_{Ar}**), 126.7 (2**CH_{Ar}**), 123.1 (Ph-CH=CH), 70.4 (**CH** ⁱPr), 39.0 (**CH-CH₂**), 26.9 (**CH-CH₂**) 21.9 (2**CH₃** ⁱPr) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3348, 1738, 1603, 1265, 1195 cm⁻¹. **MS** m/z 287 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₁₈N₂O₃ (286.33): Calculado C: 67.12, H: 6.34. Encontrado C: 67.08, H: 6.45.

Síntesis de 31ac:

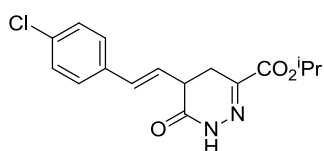


Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.14 mmol) de **25ac**, 7 10⁻³ μ L (0.14 mmol) de hidrazina y 4 10⁻³ μ L (0.07 mmol) de AcOH, se obtuvieron 29.0 mg (68%) de un sólido blanco (pf. 155-157°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (s ancho, 1H, **NH**), 7.34 (dd, J = 8.6, J = 5.5 Hz, 2H, 2**CH_{Ar}**), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H, 2**CH_{Ar}**), 6.51 (d, J = 16.1 Hz, 1H, pFPh-**CH=CH**), 6.18 (dd, J = 16.1, J = 6.4 Hz, 1H, pFPh-CH=**CH**), 5.22 (q, J = 6.4 Hz, 1H, **CH** ⁱPr), 3.36 (ddd, J = 10.2, J = 7.0, J = 6.4 Hz, 1H, **CH-CH₂**), 3.19 (dd, J = 17.7, J = 7.0 Hz, 1H, **CH-CH₂**), 2.91 (dd, J = 17.7, J = 10.2 Hz, 1H, **CH-CH₂**), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 6H, 2**CH₃** ⁱPr) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 167.7 (C=O), 162.6 (C=O), 162.4 (C-F), 159.1 (C-F), 143.5 (C=N), 132.4 (pFPh-CH=CH), 130.0 (**C_{Ar}**), 129.9 (**C_{Ar}**), 128.3 (**CH_{Ar}**), 128.2 (**CH_{Ar}**), 122.9 (pFPh-CH=CH), 115.9 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-F**), 115.6 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-F**),

70.4 (CH^{iPr}), 38.9 (CH-CH_2), 26.9 (CH-CH_2) 21.9 ($2\text{CH}_3^{\text{iPr}}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3355, 1732, 1625, 1244 cm^{-1} . **MS** m/z 305 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ (304.32): Calculado C: 63.15, H: 5.63. Encontrado C: 63.22, H: 5.78.

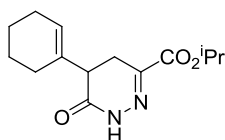
Síntesis de 31ad:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.13 mmol) de **25ad**, 7×10^{-3} μL (0.13 mmol) de hidrazina y 3×10^{-3} μL (0.065 mmol) de AcOH, se obtuvieron 33.4 mg (80%) de un sólido blanco (pf. 153-155°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s ancho, 1H, **NH**), 7.29 (s, 5H, CH_{Ar}), 6.51 (dd, $J = 16.1$, $J = 1.5$ Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 6.25 (dd, $J = 16.1$, $J = 6.4$ Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 5.22 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^{iPr}), 3.29-3.41 (m, 1H, CH-CH_2), 3.20 (dd, $J = 17.7$, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH-CH_2), 2.91 (dd, $J = 17.7$, $J = 10.3$ Hz, 1H, CH-CH_2), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3^{\text{iPr}}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 167.6 (C=O), 162.6 (C=O), 143.5 (C=N), 134.7 (C_{Ar}), 134.0 (C-F), 132.4 (pClPh-CH=CH), 129.0 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 123.8 (pClPh-CH=CH), 70.5 (CH^{iPr}), 38.9 (CH-CH_2), 26.9 (CH-CH_2) 21.9 ($2\text{CH}_3^{\text{iPr}}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3352, 1731, 1628, 1258 cm^{-1} . **MS** m/z 321 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (320.77): Calculado C: 59.91, H: 5.34. Encontrado C: 59.84, H: 5.35.

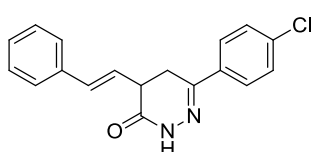
Síntesis de 31af:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.16 mmol) de **25af**, 8×10^{-3} μL (0.16 mmol) de hidrazina y 5×10^{-3} μL (0.08 mmol) de AcOH, se obtuvieron 28.7 mg (68%) de un sólido blanco (pf. 141-143°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s ancho, 1H, **NH**), 5.53-5.60 (m, 1H, CH=C), 5.20 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH^{iPr}), 2.85-3.12 (m, 3H, CH-CH_2), 1.94-2.08 (m, 4H, 2CH_2), 1.50-1.71 (m, 4H, 2CH_2), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3^{iPr}) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 168.3 (C=O), 162.7 (C=O), 143.9 (C=N), 132.4 (C=CH), 126.2 (C=CH), 70.2 (OCH), 43.7 (CH-CH_2), 26.3 (CH-CH_2), 26.1 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.0 (CH_2), 21.9 ($2\text{CH}_3^{\text{iPr}}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3352, 1709, 1635, 1275 cm^{-1} . **MS** m/z 265 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (264.32): Calculado C: 63.62, H: 7.63. Encontrado C: 63.59, H: 7.72.

Síntesis de 31ba:

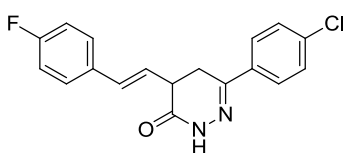


Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.14 mmol) de **25ba**, 7×10^{-3} μL (0.14 mmol) de hidrazina y 2×10^{-3} μL (0.03 mmol) de AcOH, se obtuvieron 43.5 mg (72%) de un sólido amarillo (pf. 162-164°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s ancho, 1H, **NH**), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $2\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}\text{Cl}$), 7.12-7.34 (m, 7H, H_{Ar}), 6.50 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, Ph-CH=CH),

6.23 (dd, $J = 16.1$, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 3.37 (ddd, $J = 9.4$, $J = 7.0$, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH-CH₂), 3.12 (dd, $J = 16.7$, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH-CH₂), 2.93 (dd, $J = 16.7$, $J = 9.4$ Hz, 1H, CH-CH₂) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C=O), 149.5 (C=N), 136.3 (C_{Ar}-Cl), 136.2 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 133.6 (Ph-CH=CH), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 123.7 (Ph-CH=CH), 39.6 (CH-CH₂), 28.6 (CH-CH₂) ppm. IR (CHCl₃) ν 3358, 1720, 1627, 1221 cm⁻¹. MS m/z 311 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₈H₁₅ClN₂O (310.78): Calculado C: 69.57, H: 4.86. Encontrado C: 69.50, H: 4.89.

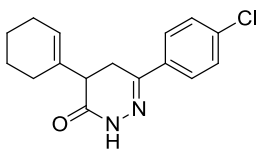
Síntesis de 31bc:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.13 mmol) de **25bc**, 6 10^{-3} μ L (0.13 mmol) de hidrazina y 7 10^{-3} μ L (0.13 mmol) de AcOH, se obtuvieron 26.5 mg (62%) de un sólido amarillo (pf. 161-163°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s ancho, 1H, NH), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}Cl), 7.20-7.37 (m, 4H, H_{Ar}), 6.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2CH_{Ar}-CF), 6.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 6.14 (dd, $J = 16.0$, $J = 7.0$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 3.35 (ddd, $J = 9.7$, $J = 7.0$, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH-CH₂), 3.11 (dd, $J = 16.6$, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH-CH₂), 2.91 (dd, $J = 16.6$, $J = 9.7$ Hz, 1H, CH-CH₂) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C=O), 164.3 (C-F), 161.0 (C-F), 149.5 (C=N), 136.2 (C_{Ar}-Cl), 134.1 (C_{Ar}), 132.4 (pFPh-CH=CH), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}F), 128.1 (CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}F), 127.3 (2CH_{Ar}), 127.2 (pFPh-CH=CH), 115.8 (CH_{Ar}-C_{Ar}F), 115.5 (CH_{Ar}-C_{Ar}F), 39.6 (CH-CH₂), 28.6 (CH-CH₂) ppm. IR (CHCl₃) ν 3362, 1724, 1637, 1199 cm⁻¹. MS m/z 329 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₈H₁₄ClF₂N₂O (328.77): Calculado C: 65.76, H: 4.29. Encontrado C: 65.70, H: 4.32.

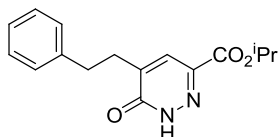
Síntesis de 31bf:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.15 mmol) de **31bf**, 7 10^{-3} μ L (0.15 mmol) de hidrazina y 4 10^{-3} μ L (0.075 mmol) de AcOH, se obtuvieron 29.0 mg (67%) de un sólido amarillo (pf. 149-151°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s ancho, 1H, NH), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}Cl), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2CH_{Ar}-C_{Ar}Cl), 5.54-5.61 (m, 1H, CH=C), 2.91-3.19 (m, 3H, CH-CH₂), 1.93-2.11 (m, 4H, 2CH₂), 1.49-1.71 (m, 4H, 2CH₂) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C=O), 149.9 (C=N), 136.0 (C-Cl), 134.2 (C_{Ar}), 133.2 (C=CH), 129.0 (2CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 125.9 (C=CH), 44.2 (CH-CH₂), 27.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.1 (CH₂) ppm. IR (CHCl₃) ν 3351, 1711, 1642, 1290 cm⁻¹. MS m/z 289 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₆H₁₇ClN₂O (288.77): Calculado C: 66.55, H: 5.93. Encontrado C: 66.59, H: 5.82.

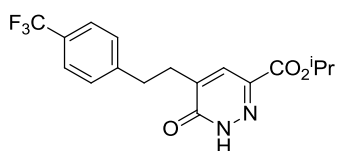
Síntesis de 27aa:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.15 mmol) de **25aa**, 73 10^{-3} μ L (1.5 mmol) de hidrazina y 86 10^{-3} μ L (1.5 mmol) de AcOH, se obtuvieron 30.5 mg (71%) de un sólido blanco (pf. 164-166°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.78 (s ancho, 1H, **NH**), 7.58 (s, 1H, **CH-C=N**), 7.08-7.28 (m, 5H, **H_{Ar}**), 5.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, **CHⁱPr**), 2.79-2.98 (m 4H, **CH₂-CH₂**), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, 2**CH₃ⁱPr**) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.1 (2 **C=O**), 143.7 (**C=N**), 140.4 (**C_{Ar}**), 138.0 (**CH₂-C=CH-C=N**), 129.0 (**CH-C=N**), 128.7 (2**CH_{Ar}**), 128.6 (2**CH_{Ar}**), 126.5 (**CH_{Ar}**), 70.4 (**CHⁱPr**), 33.3 (**CH₂**), 31.8 (**CH₂**) 21.9 (2**CH₃ⁱPr**) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3355, 1720, 1634, 1245 cm^{-1} . **MS** m/z 287 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (286.33): Calculado C: 67.12, H: 6.34. Encontrado C: 67.09, H: 6.48.

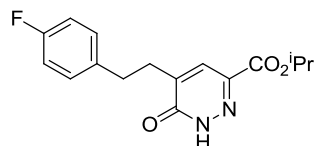
Síntesis de 27ab:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.12 mmol) de **25ab**, 60 10^{-3} μ L (1.2 mmol) de hidrazina y 69 10^{-3} μ L (1.2 mmol) de AcOH, se obtuvieron 30.2 mg (71%) de un sólido blanco (pf. 162-164°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.85 (s ancho, 1H, **NH**), 7.64 (s, 1H, **CH-C=N**), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2**CH_{Ar}**), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2**CH_{Ar}**), 5.28 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, **CHⁱPr**), 2.89-3.08 (m 4H, **CH₂-CH₂**), 1.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, 2**CH₃ⁱPr**) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.0 (**C=O**), 161.7 (**C=O**), 143.2 (**C=N**), 138.1 (**CH₂-C=CH-C=N**), 129.2 (**CH-C=N**), 128.9 (2**CH_{Ar}**), 125.7 (2**CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃**), 125.6 (2**CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃**), 70.6 (**CHⁱPr**), 31.7 (**CH₂**), 29.8 (**CH₂**) 21.9 (2**CH₃ⁱPr**) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3353, 1718, 1648, 1269 cm^{-1} . **MS** m/z 355 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ (354.32): Calculado C: 57.63, H: 4.84. Encontrado C: 57.60, H: 6.96.

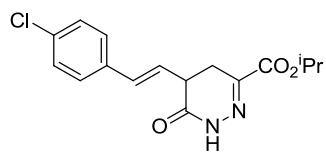
Síntesis de 5ac:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.14 mmol) de **25ac**, 68 10^{-3} μ L (1.4 mmol) de hidrazina y 80 10^{-3} μ L (1.4 mmol) de AcOH, se obtuvieron 29.4 mg (69%) de un sólido blanco (pf. 163-165°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.5 (s ancho, 1H, **NH**), 7.62 (s, 1H, **CH-C=N**), 7.16 (dd, $J = 8.5$, $J = 5.7$ Hz, 2H, 2**CH_{Ar}**), 6.97 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2**CH_{Ar}**), 5.28 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, **CHⁱPr**), 2.83-3.01 (m 4H, **CH₂-CH₂**), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, 2**CH₃ⁱPr**) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.0 (**C=O**), 161.8 (**C=O**), 143.5 (**C=N**), 138.0 (**CH₂-C=CH-C=N**), 136.1 (**C_{Ar}**), 130.0 (**CH_{Ar}**), 129.9 (**CH_{Ar}**), 129.1 (**CH-C=N**), 115.6 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-F**), 115.3 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-F**), 70.5 (**CHⁱPr**), 32.5 (**CH₂**), 32.1 (**CH₂**) 21.9 (2**CH₃ⁱPr**) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3358, 1728, 1645, 1188 cm^{-1} . **MS** m/z 305 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ (304.32): Calculado C: 63.15, H: 5.63. Encontrado C: 63.20, H: 5.61.

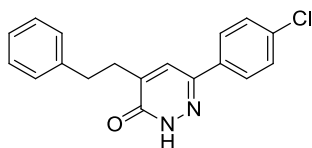
Síntesis de 27ad:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.13 mmol) de **25ad**, 63 10^{-3} μ L (1.3 mmol) de hidrazina y 74 10^{-3} μ L (1.3 mmol) de AcOH, se obtuvieron 30.0 mg (72%) de un sólido blanco (pf. 183-160°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.2 (s ancho, 1H, **NH**), 7.63 (s, 1H, **CH-C=N**), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}**), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}**), 5.28 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, **CHⁱPr**), 2.85-3.00 (m, 4H, **CH₂-CH₂**), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, **2CH₃ⁱPr**) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.0 (**C=O**), 161.7 (**C=O**), 143.4 (**C=N**), 138.9 (**C_{Ar}**), 138.0 (**CH₂-C=CH-C=N**), 132.3 (**C-Cl**), 129.9 (**2CH_{Ar}**), 129.1 (**CH_{Ar}**), 128.8 (**2CH_{Ar}**), 70.5 (**CHⁱPr**), 32.7 (**CH₂**), 31.8 (**CH₂**) 21.9 (**2CH₃ⁱPr**) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3351, 1728, 1632, 1198 cm^{-1} . **MS** m/z 321 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (320.77): Calculado C: 59.91, H: 5.34. Encontrado C: 59.85, H: 5.38.

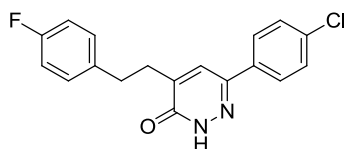
Síntesis de 27ba:



Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.14 mmol) de **25ba**, 68 10^{-3} μ L (1.4 mmol) de hidrazina y 80 10^{-3} μ L (1.4 mmol) de AcOH, se obtuvieron 28.3 mg (65%) de un sólido amarillo (pf. 166-168°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 12.3 (s ancho, 1H, **NH**), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}Cl**), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}-C_{Ar}Cl**), 7.10-7.27 (m, 6H, 5 **CH_{Ar}Ph** + **CH-C=N**), 2.87-3.01 (m, 4H, **CH₂-CH₂**) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.3 (**C=O**), 144.8 (**C_{Ar}**), 143.5 (**C=N**), 140.6 (**C_{Ar}**), 135.7 (**CH₂-C=CH-C=N**), 133.5 (**C-Cl**), 129.2 (**2CH_{Ar}**), 128.7 (**2CH_{Ar}**), 128.6 (**2CH_{Ar}**), 128.2 (**CH-C=N**), 127.4 (**2CH_{Ar}**), 126.5 (**CH_{Ar}**), 33.6 (**CH₂**), 32.0 (**CH₂**) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3351, 1710, 1638, 1132 cm^{-1} . **MS** m/z 311 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (310.78): Calculado C: 69.57, H: 4.86. Encontrado C: 69.51, H: 4.92.

Síntesis de 27bc:

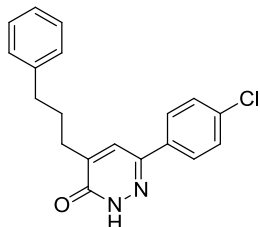


Siguiendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.13 mmol) de **25bc**, 63 10^{-3} μ L (1.3 mmol) de hidrazina y 74 10^{-3} μ L (1.3 mmol) de AcOH, se obtuvieron 32.0 mg (75%) de un sólido amarillo (pf. 164-166°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 12.1 (s ancho, 1H, **NH**), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}Cl**), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}-C_{Ar}Cl**), 7.34 (s, 1H, **CH-C=N**), 7.18 (dd, $J = 8.5$, $J = 5.5$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}**), 6.98 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, **2CH_{Ar}**), 2.89-3.07 (m, 4H, **CH₂-CH₂**) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 163.2 (**C=O**), 162.1 (**C-F**), 160.0 (**C-F**), 144.8 (**C=N**), 136.3 (**C_{Ar}**), 136.3 (**C_{Ar}**), 135.8 (**C_{Ar}-Cl**), 133.4 (**CH₂-C=CH-C=N**), 130.1 (**CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}F**), 130.0 (**CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}F**), 129.3 (**2CH_{Ar}**), 128.2 (**CH-C=N**), 127.4 (**2CH_{Ar}**), 115.6 (**CH_{Ar}-C_{Ar}F**), 115.3 (**CH_{Ar}-C_{Ar}F**), 32.8 (**CH₂**), 32.3 (**CH₂**) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3358, 1714, 1648, 1237, 1105 cm^{-1} . **MS** m/z 329 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis**

elemental de $C_{18}H_{14}ClFN_2O$ (328.77): Calculado C: 65.76, H: 4.29. Encontrado C: 65.68, H: 4.35.

Síntesis de 27bh:

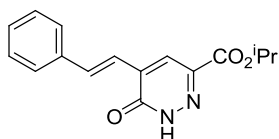


Seguendo el procedimiento general a partir de 50 mg (0.13 mmol) de **25bh**, $63 \cdot 10^{-3}$ μ L (1.3 mmol) de hidrazina y $74 \cdot 10^{-3}$ μ L (1.3 mmol) de AcOH, se obtuvieron 32.5 mg (77%) de un sólido amarillo (pf. 165-167°C).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.4 (s ancho, 1H, **NH**), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $2CH_{Ar}=CH_{Ar}-C_{Ar}Cl$), 7.47 (s, 1H, **CH-C=N**), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H, $2CH_{Ar}-C_{Ar}Cl$), 7.16-7.33 (m, 5H, 5 CH_{Ar}), 2.66-2.81 (m, 4H, CH_2-CH_2), 1.97-2.09 (m, 2H, CH_2) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.9 (**C=O**), 144.8 (**C=N**), 144.7 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 135.7 ($CH_2-C=CH-C=N$), 133.5 (**C-Cl**), 129.3 ($2CH_{Ar}$), 128.6 ($4CH_{Ar}$), 127.4 ($2CH_{Ar} + CH-C=N$), 126.2 (CH_{Ar}), 35.7 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.1 (CH_2) ppm. **IR** ($CHCl_3$) ν 3347, 1707, 1647, 1632, 1248, 1128 cm^{-1} . **MS** m/z 325 ($M + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $C_{19}H_{17}ClN_2O$ (324.80): Calculado C: 70.26, H: 5.28. Encontrado C: 70.35, H: 5.17.

5. 3. AROMATIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS 31

Síntesis de 26aa:



A una disolución del compuesto **31aa** (30 mg, 0.10 mmol) en acetonitrilo (0.4 mL) se adicionó el $CuCl_2$ (27.8 mg, 0.21 mmol) y la disolución se calentó a 110°C durante 3 horas. Una vez que la reacción alcanzó t.a., se adicionó agua y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 10 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos secaron con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante fue purificado en columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt 6:4) obteniendo 22.3 mg (75%) de un sólido blanco (pf. 168-170°C).

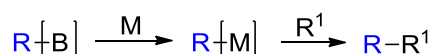
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.2 (s ancho, 1H, **NH**), 7.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H, **Ph-CH=CH**), 7.95 (s, 1H, **CH-C=N**), 7.56-7.64 (m, 2H, H_{Ar} Ph), 7.30-7.44 (m, 3H, H_{Ar} Ph), 7.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H, **Ph-CH=CH**), 5.33 (q, J = 6.3 Hz, 1H, **CH** iPr), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 6H, $2CH_3$ iPr) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.3 (**C=O**), 161.2 (**C=O**), 138.6 (**Ph-CH=CH**), 138.5 (**C=N**), 136.8 (C_{Ar}), 136.3 (**C=CH-C=N**), 129.5 (CH_{Ar}), 129.0 ($2CH_{Ar}$), 127.7 ($2CH_{Ar}$), 125.9 (**Ph-CH=CH**), 120.7 (**C=CH-C=N**), 70.5 (**CH** iPr), 21.9 ($2CH_3$ iPr) ppm. **IR** ($CHCl_3$) ν 3355, 1729, 1654, 1611, 1432, 1298 cm^{-1} . **MS** m/z 285 ($M + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284.31): Calculado C: 67.59, H: 5.67. Encontrado C: 67.50, H: 5.74.

CAPÍTULO V:
SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE
TETRAHIDROPIRANOS

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ACTIVACIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS CON AGENTES ACILANTES

Como ya se ha indicado en el capítulo introductorio de la presente Memoria, la adición conjugada directa de ácidos borónicos transcurre con dificultad debido a la baja nucleofilia de este tipo de compuestos. La activación empleando metales de transición ha sido la estrategia más utilizada para llevar a cabo estas transformaciones. Nuestros esfuerzos en los primeros capítulos de la presente Tesis doctoral se han centrado en explorar más en profundidad algunos ejemplos concretos de dichas reacciones. Los ácidos borónicos transmetalán fácilmente con complejos de metales de transición de manera que el metal de transición es el auténtico responsable de la formación del nuevo enlace C-C. En última instancia el ácido borónico es el portador del fragmento carbonado R (Esquema 57). Como consecuencia de ello, las reacciones de formación de enlaces C-C más populares (como las reacciones de Suzuki-Miyaura, Heck o Hayashi-Miyaura) están catalizadas por metales de transición.

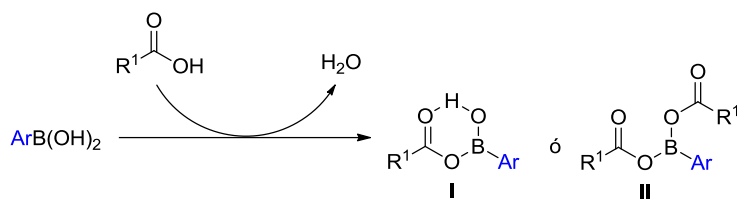


Esquema 57. Transmetalación de ácidos borónicos con metales de transición en la formación de nuevos enlaces C-C

Sin embargo, y como también se ha indicado en el capítulo introductorio, las reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos también pueden ser catalizadas por moléculas orgánicas. Este aspecto de la química de ácidos borónicos ha sido mucho menos considerado en la literatura, por lo que hemos decidido focalizar en él nuestros esfuerzos subsiguientes.

En primer lugar, centramos nuestra atención en el empleo de agentes acilantes como activantes de las reacciones de ácidos borónicos. La interacción de los ácidos arilborónicos con ácidos carboxílicos genera *in situ* los mono- o diacilboronatos **I** y **II** (Esquema 58).²¹⁰ En estos mono- o diacilboronatos la acidez de Lewis del átomo de boro es mayor que en el ácido borónico de partida. Por tanto, la generación de los intermedios **I** y **II** empleando agentes acilantes podría facilitar, a partir de la coordinación del átomo de boro con el oxígeno carbonílico, el ataque nucleófilo del resto carbonado del ácido borónico a cetonas α,β -insaturadas posibilitando así la reacción de adición conjugada.

²¹⁰ (a) Chen, J. L.-Y.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10992-10996. (b) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2876-2879. (c) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grojean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 813-820. (d) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196-4197.

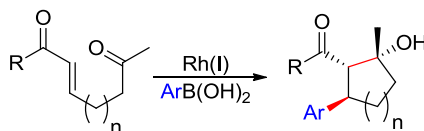


Esquema 58. Activación de ácidos carboxílicos con ácidos borónicos

1.2. TRANSFORMACIONES TANDEM INICIADAS MEDIANTE ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS BORÓNICOS

Entre los diferentes tipos de reacciones de adición conjugada, las transformaciones de tipo tandem son particularmente atractivas²¹¹ ya que permiten la construcción de más de un enlace C-C en un proceso en una sola etapa generando, de manera simultánea o secuencial, uno o varios centros estereogénicos sin necesidad de aislar intermedios.

Los procesos tandem iniciados por la adición conjugada de ácidos borónicos se han llevado a cabo empleando como catalizadores diferentes metales de transición.²¹² En este contexto, el empleo de catalizadores de Rh(I) se encuentra bien documentado. En 2003, Krische describió una secuencia adición conjugada-condensación aldólica que permite la formación de compuestos con anillos de 5 ó 6 eslabones (Esquema 59).²¹³ El principal atractivo de este procedimiento reside en la capacidad de crear tres centros estereogénicos contiguos, incluyendo un centro cuaternario, en una sola etapa y con altos niveles de control en la estereoquímica relativa y absoluta.



Esquema 59. Reacción tandem adición conjugada/condensación aldólica

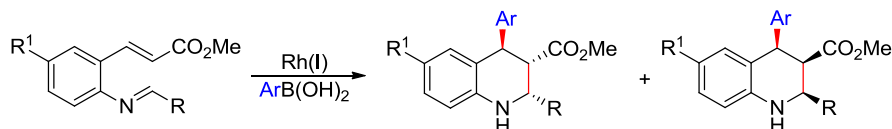
La secuencia adición conjugada de ácidos arilborónicos-ciclación de Mannich también ha sido desarrollada, permitiendo generar 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas-2,3,4-

²¹¹ Para revisiones recientes, véase: (a) Volla, C. M. R.; Atodiressei, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390–2431. (b) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1681–1685. (c) Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442–524. (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7171–7210. (e) Nishi, T.; Mizota, I.; Shimizu, M. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2609–2617. (f) Bhanja, C.; Jena, S.; Nayak, S.; Mohapatra, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1668–1694. (g) Kataoka, T.; Watanabe, S.-i. *Heterocycles* **2011**, *83*, 447–489. (h) Fustero, S.; Sánchez-Rosello, M.; del Pozo, C. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 669–677. (i) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *99*, 4439–4486. (j) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581. (k) Rezgui, F.; Amri, H.; El Gaied, M. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1369–1380.

²¹² Para revisiones acerca de las reacciones tandem de organoboranos, véase: (a) Youn, S. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2597-2605. (b) Miura, T.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2007**, 217-224. (c) Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 354-366.

²¹³ Cauble, D. F.; Gipson, J. D.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1110-1111.

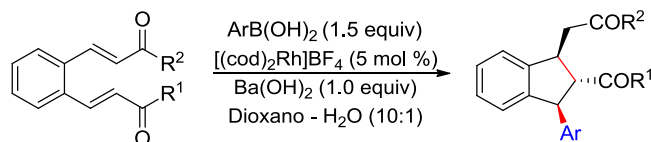
trisustituidas (Esquema 60). Este ejemplo constituye el primero descrito que implica un grupo imino como segundo electrófilo en las reacciones tandem catalizadas por Rh(I).²¹⁴



Esquema 60. Reacción tandem adición conjugada/ciclación de Mannich

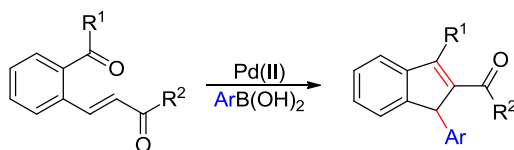
Posteriormente, se han desarrollado otros procesos tandem que incluyen la adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por complejos de Rh(I).²¹⁵

Dentro de esta temática, nuestro grupo de investigación ha puesto a punto las reacciones tandem adición conjugada – reacción de Michael intramolecular (Esquema 61).²¹⁶ La adición conjugada de ácidos arilborónicos, catalizada por especies de Rh(I), permitió la síntesis de sistemas indánicos, con generación de dos nuevos enlaces y tres centros estereogénicos de manera estereocontrolada y en una única etapa de reacción. Adicionalmente, y para compuestos con grupos R^1 y R^2 diferentes, resultó posible controlar la regioquímica del proceso.



Esquema 61. Reacción tandem adición conjugada/reacción de Michael intramolecular

Este tipo de procesos también han sido llevados a cabo empleando complejos de Pd(II) como catalizadores. Así, por ejemplo, Miyaura describió la síntesis de indenos mediante una secuencia iniciada con la adición conjugada de ácidos arilborónicos a 4-(2-acilaril)enonas seguida de una reacción de condensación aldólica (Esquema 62).²¹⁷



Esquema 62. Reacción tandem adición conjugada/reacción de condensación aldólica

Recientemente, se ha descrito la síntesis de acetales con subestructura de 2,8-dioxabicyclo[3.3.1]nonano empleando ácido 2-hidroxifenilborónico como agente nucleófilo

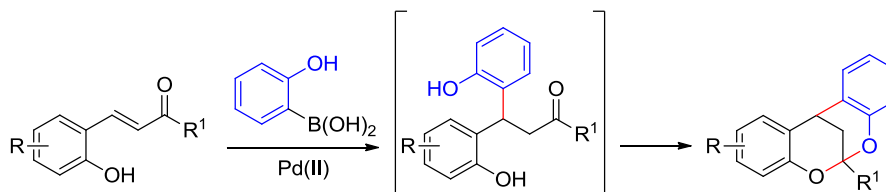
²¹⁴ Youn, S. W.; Song, J.-H.; Jung, D.-I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5658-5661.

²¹⁵ (a) Hansmann, M. M.; Hashmi, A. S. K.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3226-3229. (b) Sasaki, K.; Nishimura, T.; Shintani, R.; Kantchev, E. A. B.; Hayashi, T. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1278-1283.

²¹⁶ (a) Navarro, C.; Csáký, A. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 217-219. (b) Navarro, C.; Csáký, A. G. *Synthesis* **2009**, 860-863.

²¹⁷ Nishikata, T.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, K.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Synlett* **2007**, 3055-3057.

y bajo catálisis con Pd(II) (Esquema 63).²¹⁸ La secuencia sintética comienza con la adición conjugada del ácido borónico a la cetona α,β -insaturada catalizada por Pd(II), seguida de acetalización en medio ácido.



Esquema 63. Síntesis de sistemas de 2,8-dioxabicyclo [3.3.1]nonano mediante reacciones tandem

Debido a las ventajas que implica el desarrollo de procesos tandem, junto aquellas derivadas del empleo de moléculas orgánicas como catalizadores, hace que éste sea un aspecto de la química de los ácidos borónicos que parece conveniente explorar.

1. 3. INDUCCIÓN ASIMÉTRICA 1,3

El control de la estereoselectividad en la formación de nuevos enlaces C-C es un aspecto crucial en síntesis orgánica. En el caso de las reacciones de adición conjugada enantioselectiva, este objetivo se ha conseguido empleando ligandos quirales unidos a los metales de transición empleados como catalizadores o bien, en el caso de la catálisis orgánica, empleando como catalizadores moléculas quirales (Véase Capítulo I de la presente Memoria). Del mismo modo, y con el objetivo de lograr este fin, el uso de inductores quirales y los procesos de inducción asimétrica 1,2 son estrategias utilizadas frecuentemente en las adiciones conjugadas a alquenos electrodeficientes con centros estereogénicos preexistentes.

Por el contrario, la inducción estereoquímica 1,3 empleando compuestos quirales como materiales de partida ha sido mucho menos estudiada, a pesar de su sencillez conceptual. Este aspecto es especialmente importante en lo que concierne a los sustratos acíclicos debido a su flexibilidad conformacional y, por tanto, a la mayor dificultad en el estereocontrol de la formación de nuevos enlaces C-C. La mayoría de los ejemplos de inducción estereoquímica 1,3 descritos en la bibliografía se centran en el uso de cupratos,²¹⁹ reactivos de Grignard,²²⁰ organozíncicos²²¹ y nucleófilos carbonados

²¹⁸ Wang, F.; Chen, F.; Qu, M.; Li, T.; Liu, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3360-3362.

²¹⁹ Para ejemplos relevantes seleccionados, véase: (a) Yang, Z.-Y.; Liao, H.-Z.; Sheng, K.; Chen, Y.-F.; Yao, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 6484-6487. (b) Williams, D. R.; Nold, A. L.; Mullins, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5374-5382. (c) Xu, Z.; Chen, Z.; Ye, T. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 15, 355-363. (d) Paterson, I.; de Savi, C.; Tudge, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 213-216.

²²⁰ Para ejemplos relevantes seleccionados, véase: (a) Umezawa, T.; Sueda, M.; Kamura, T.; Kawahara, T.; Han, X.; Okino, T.; Matsuda, F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 357-370. (b) Huang, Y.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 29-31. (c) Wang, S.-Y.; Song, P.; Chin, Y.-J.; Loh, T. P. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 385-388. (d) Pereira, C. L.; Chen, Y.-H.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6066-6067. (e) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1239-1242. (f) Vintonyak, V. V.; Kunze, B.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11132-11140. (g)

estabilizados.²²² Los resultados conseguidos bajo el punto de vista de la estereoselectividad son, por lo general, modestos. De hecho, en la mayoría de los casos, se han empleado conjuntamente catalizadores con ligandos quirales con el objetivo de mejorar las estereoselectividades conseguidas por inducción del sustrato, que en su ausencia eran demasiado pobres.

Los ácidos borónicos y sus derivados no han sido previamente utilizados en el contexto de la inducción estereoquímica 1,3 a pesar de su probada utilidad como nucleófilos carbonados en las reacciones de adición conjugada estereoselectivas catalizadas por metales de transición.²²³ Por tanto, encontrar condiciones de reacción que permitan generar nuevos centros estereogénicos con elevada estereoselectividad mediante inducción estereoquímica 1,3 (inducida por el sustrato de partida), es un aspecto de la química de los ácidos borónicos cuyo estudio resulta de interés como complemento de la potencialidad de este tipo de compuestos en síntesis orgánica.

2. OBJETIVOS

Nuestro objetivo inicial en este capítulo ha sido la búsqueda de nuevas moléculas orgánicas capaces de activar la reacción de adición conjugada de los ácidos borónicos, evitando así el empleo de metales de transición. En concreto, nuestros esfuerzos se han centrado en el estudio de estas reacciones activadas por agentes acilantes.

Una vez encontrados los agentes acilantes adecuados para este tipo de transformación, nos planteamos como objetivo el estudio de procesos tandem diastereoselectivos que se inician mediante la adición conjugada de ácidos borónicos a materiales de partida portadores de información quiral, que permiten la síntesis de tetrahidropiranos.

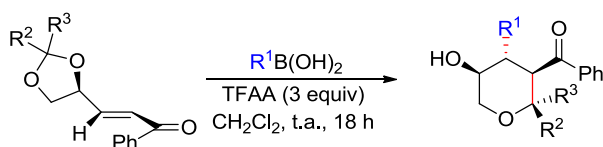
En primer lugar, se ha considerado un ejemplo de inducción estereoquímica 1,2, empleando un centro estereogénico preexistente en el producto de partida contiguo al nuevo centro estereogénico generado como consecuencia de la reacción.

Mazery, R. D.; Puyez, M.; López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966-9967.

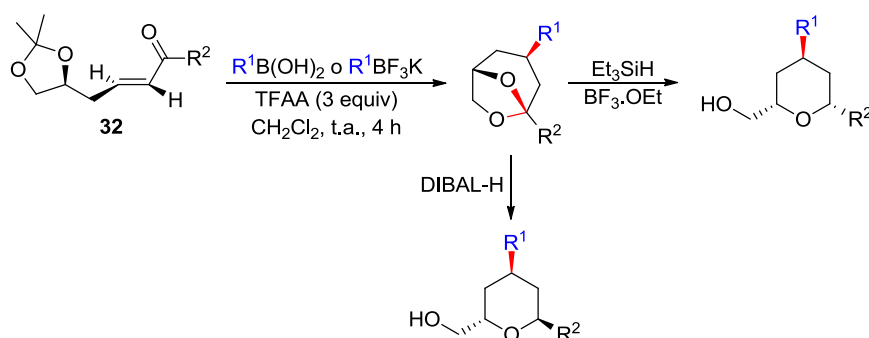
²²¹ Para ejemplos relevantes seleccionados, véase: (a) Thaler, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 645-648. (b) Paterson, I.; de Savi, C.; Tudge, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3149-3152.

²²² Para ejemplos relevantes seleccionados en sustratos quirales, véase: (a) Hartmann, E.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6195-6198. (b) Cluzeau, J.; Lubell, W. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1504-1512. (c) N'Zoutani, M.-A.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Synlett* **2001**, 769-772.

²²³ (a) Berthon-Gelloz, G.; Hayashi, T. en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*. Hall, D. G., Eds., Wiley-VCH, **2011**, Vol. 1, Capítulo 5, pp. 263-313. (b) Para un ejemplo de reacción catalizada por un dieno quiral de iridio (control de la estereoquímica por el catalizador) en una cetona α,β -insaturada de cadena abierta con un sustituyente carbonado en posición δ , véase: Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Sawano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7872-7873.



Nuestro siguiente objetivo fue abordar la inducción estereoquímica 1,3 empleando como materiales de partida compuestos carbonílicos α,β -insaturados, sustituidos con un átomo de oxígeno en la posición δ , y ópticamente puros, **32**. Estos compuestos se preparan fácilmente a partir de productos incluidos en el arsenal de sustancias naturales ópticamente puras. Cabe destacar que las adiciones conjugadas de nucleófilos carbonados²²⁴ a este tipo de sustratos sólo se han estudiado previamente con metil litio²²⁵ y nitrometano.²²⁶

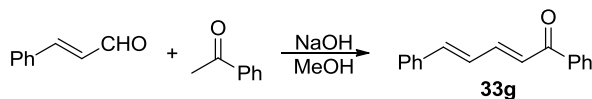


3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA A ALQUENOS ELECTRODEFICIENTES

A. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

La síntesis del material de partida **33g** se llevó a cabo por reacción del cinamaldehído con acetofenona en presencia de NaOH en MeOH (Esquema 64) siguiendo un protocolo experimental previamente descrito.²²⁷ El resto de compuestos se obtuvieron de fuentes comerciales.



Esquema 64. Síntesis de la cetona α,β - γ,δ -insaturada **33g**

²²⁴ Para la adición conjugada de nucleófilos con heteroátomos (oximas), véase: Vanderwal, C. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14724-14725.

²²⁵ Nakamura, S.; Inagaki, J.; Sugimoto, T.; Ura, Y.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10375-10386.

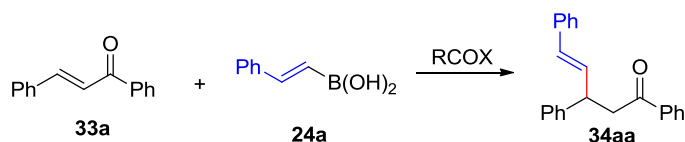
²²⁶ Dondoni, A.; Marra, A.; Boscarato, A. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3562-3572.

²²⁷ Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Levai, A.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2593-2599.

B. ADICIÓN CONJUGADA A ALQUENOS ELECTRODEFICIENTES CATALIZADA POR AGENTES ACILANTES

Empezamos nuestra investigación estudiando diferentes agentes acilantes en la reacción de adición conjugada de la 1,3-difenilpropenona **33a** (chalcona) con el ácido 2-fenilvinilborónico **24a**. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Adición conjugada del ácido 2-fenilvinilborónico **24a** a la 1,3-difenilpropenona **33a**.^a



Entrada	RCOX (eq.)	T (°C)	34aa (%) ^b
1	Ac ₂ O (0.3)	25	10
2	Ac ₂ O (0.3)	60	18
3	Ac ₂ O (1.0)	25	25
4	Ac ₂ O (1.0)	60	31
5	Ac ₂ O ^c	60	40
6	AcCl (1.0)	25	40
7	AcCl (1.0)	60	62
8	AcCl ^c	25	90
9	(CF ₃ CO) ₂ (0.3)	25	95
10	MesCl ^c	60	– ^d
11	Tf ₂ O (1.0)	25	– ^d
12	Tf ₂ O (1.0)	60	30

a) Condiciones empleadas: **24a** (0.36 mmol), **33a** (0.24 mmol), CH₂Cl₂ (0.4 mL), 18 h.

b) Rendimiento en el producto **34aa** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

c) Reacciones empleando el agente activante como disolvente (1.0 mL/mmol).

d) No se observó conversión de la 1,3-difenilpropenona de partida **33a**.

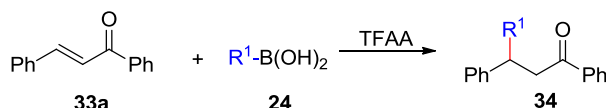
En presencia de Ac₂O, tanto en cantidades catalíticas como estequiométricas, se observó la formación del producto de adición conjugada **34aa**, si bien con bajos rendimientos, tanto a t.a. como bajo calefacción a 60 °C (Tabla 18, entradas 1 - 4). Sin embargo, el uso de Ac₂O como disolvente y a 60°C permitió obtener el producto **34aa** con un rendimiento moderado (Tabla 18, entrada 5). Cuando la reacción se llevó a cabo empleando cantidades estequiométricas de AcCl como activante del proceso se observó de nuevo un rendimiento moderado (Tabla 18, entradas 6 y 7). Sin embargo, el rendimiento fue muy bueno cuando se utilizó AcCl como disolvente a t.a. (Tabla 18, entrada 8). Finalmente, el uso de anhídrido trifluoroacético (TFAA) en cantidades subestoequiométricas a t.a. permitió obtener el producto de adición conjugada **34aa** con un rendimiento excelente (Tabla 18, entrada 9). Cuando se utilizó MesCl como agente

activante de la transformación, sólo se recuperó el producto de partida inalterado (Tabla 18, entrada 10). Empleando cantidades estequiométricas de Tf_2O a t.a. no se observó conversión alguna del material de partida (Tabla 18, entrada 11), mientras que al calentar a 60°C se obtuvo de nuevo un rendimiento moderado en el producto de adición conjugada (Tabla 18, entrada 12).

Una vez explorados los diferentes agentes acilantes, y a la vista de los resultados obtenidos, seleccionamos el TFAA con objeto de estudiar el alcance y las limitaciones del proceso.

En primer lugar consideramos la reacción de diferentes ácidos borónicos **24** empleando como sustrato la 1,3-difenilpropenona **33a**. Los resultados se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. Adición conjugada de diferentes ácidos borónicos **24** a la 1,3-difenilpropenona **33a** catalizada por TFAA.^a



Entrada	24	TFAA (eq.)	T ^a (°C)	34 (%) ^b
1	24a , R ¹ = PhCH=CH	0.3	25	34aa (95)
2	24b , R ¹ = <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH=CH	0.3	25	34ab (90)
3	24c , R ¹ = <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	0.3	25	34ac (90)
4	24d , R ¹ = <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH	0.3	25	34ad (85)
5	24e , R ¹ = <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄ -CH=CH	0.3	25	34ae (25)
6	24i , R ¹ = ⁿ C ₆ H ₁₃ -CH=CH	0.3	25	34ai (0)
7	24i , R ¹ = ⁿ C ₆ H ₁₃ -CH=CH	0.3	60	34ai (75)
8	3a , R ¹ = Ph	0.3	25	34aj (0)
9	3a , R ¹ = Ph	0.3	60	34aj (0)
10	3a , R ¹ = Ph	1.0	25	34aj (0)
11	3a , R ¹ = Ph	1.0	60	34aj (75)
12	3b , R ¹ = <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄	1.0	60	34ak (50)
13	3e , R ¹ = <i>p</i> Br-C ₆ H ₄	1.0	60	34al (60)

a) Condiciones empleadas: **24** (1.25 equiv), **33a** (1.0 equiv), CH₂Cl₂ (1.6 mL/mmol), 18 h.

b) Rendimientos en los compuestos **34** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

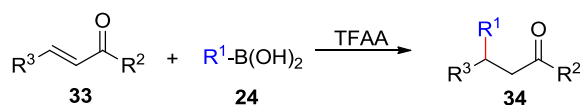
Estos resultados pusieron de manifiesto que el TFAA es capaz de catalizar la adición conjugada de diferentes ácidos 2-arylvinilborónicos sustituidos con grupos electroattractores en el resto aromático (Tabla 19, entradas 2 - 4). Sin embargo, cuando el resto arilo se encontraba sustituido por grupos electrodonadores se observó la protodesborilación del material de partida (Tabla 19, entrada 5). La reacción no tuvo

lugar cuando se emplearon ácidos 2-alquilvinilborónicos a t.a. (Tabla 19, entrada 6), si bien el aumento de la temperatura hasta 60°C, permitió obtener el producto de adición conjugada correspondiente **34ai** (Tabla 19, entrada 7). Por otra parte, no se observó reacción del ácido fenilborónico **3a** con la 1,3-difenil-2-propen-1-ona **33a** cuando se emplearon cantidades catalíticas de TFAA (Tabla 19, entradas 8 y 9). Sin embargo, la adición conjugada tuvo lugar al emplear cantidades estequiométricas de TFAA a 60°C (Tabla 19, entrada 11). En estas condiciones, y cuando el ácido arilborónico se encontraba sustituido por grupos electroattractores en el resto aromático se observó también la formación del producto buscado aunque con rendimientos moderados y con recuperación de parte de la cetona de partida **33a** sin reaccionar (Tabla 19, entradas 12 y 13).

A continuación se estudió la reacción de adición conjugada empleando diferentes ácidos borónicos **24**, a una serie de cetonas α,β -insaturadas **33** representativas. Los resultados aparecen recogidos en la Tabla 20.

Mientras que la arilcetona **33b** reaccionó con el ácido 2-fenilvinil borónico **24a** en presencia de cantidades catalíticas de TFAA, de forma similar a la 1,3-difenilpropenona **33a** (Tabla 20, entradas 1 y 2), no se observó conversión del material de partida en esas mismas condiciones en el caso de la alquilcetona **33c** (Tabla 20, entrada 4). Sin embargo, la reacción tuvo lugar a 60 °C (Tabla 20, entrada 5). Así, la comparación de las reacciones de las cetonas **33a**, **33b** y **33c**, con el ácido 2-fenilvinil borónico **24a**, puso de manifiesto una sutil dependencia de la reacción con la estructura del material de partida. Esta conclusión se confirmó en el caso de los ácidos arilborónicos, ya que la arilcetona **33b** reaccionaba con el ácido fenilborónico **1a**, obteniéndose el producto de adición conjugada con buen rendimiento (Tabla 20, entrada 3), mientras que la alquilcetona **33c** no reaccionó en las mismas condiciones (Tabla 20, entrada 6). Consecuentemente, las reacciones de las cetonas **33d** y **33e** tuvieron lugar a 60°C (Tabla 20, entradas 7 - 10).

El compuesto **33f** resulta particularmente interesante debido a que existen pocos precedentes en la literatura de adición conjugada de ácidos alquenilborónicos a compuestos carbonílicos β,β -disustituidos. La adición de **24a** a **33f** tuvo lugar con buen rendimiento en presencia de cantidades catalíticas de TFAA a 60°C (Tabla 20, entrada 11). La cetona $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturada **33g** es un sustrato interesante ya que permite estudiar la competencia de la adición 1,4 frente a la adición 1,6, también esperable en este tipo de sistemas. La reacción con el ácido fenilvinilborónico **24a** tuvo lugar en presencia de cantidades catalíticas de TFAA (Tabla 20, entradas 12 y 13), obteniéndose únicamente el producto de adición 1,4. Finalmente, se llevó a cabo la reacción del ácido fenilvinilborónico **24a** con cinamaldehído **33h**. Se observó conversión del aldehído de partida al emplear cantidades catalíticas de TFAA a 60°C (Tabla 20, entrada 14) y con cantidades estequiométricas a t.a. (Tabla 20, entrada 15) si bien, en ambos casos, se recuperó parte del material de partida inalterado. La reacción se pudo completar empleando cantidades estequiométricas de TFAA a 60°C (Tabla 20, entrada 16).

Tabla 20. Adición conjugada de diferentes ácidos borónicos **24** a la cetonas α,β -insaturadas **33** catalizada por TFAA.^a


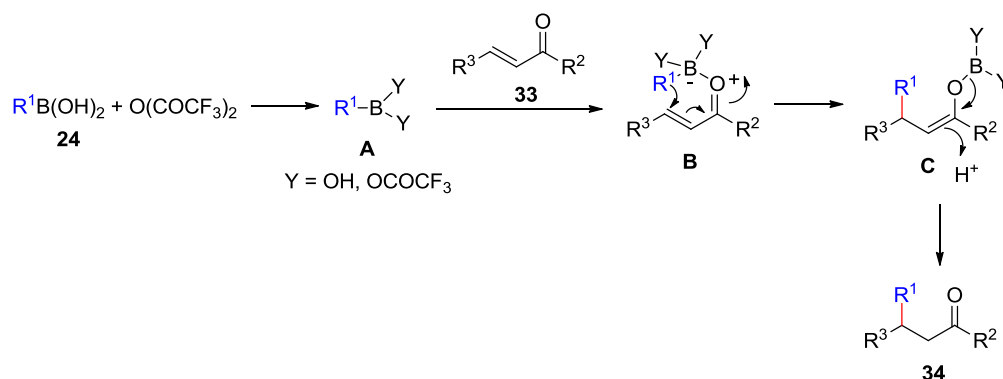
Entrada	33	24	TFAA (eq.)	T ^a (°C)	34 (%) ^b
1	33a ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	25	34aa (95)
2	33b ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	25	34ba (90)
3	33b ,	3a , R ¹ = Ph	1.0	60	34bj (73)
4	33c ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	25	34ca (0)
5	33c ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	60	34ca (75)
6	33c ,	3a , R ¹ = Ph	1.0	60	34cj (0)
7	33d ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	25	34da (21)
8	33d ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	60	34da (60)
9	33d ,	24i , R ¹ = ⁿ C ₆ H ₁₃ -CH=CH	0.3	60	34di (57)
10	33e ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	60	34ea (85)
11	33f ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	60	34fa (65)
12	33g ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	25	34ga (22)
13	33g ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	60	34ga (80)
14	33h ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	0.3	60	34ha (6)
15	33h ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	1.0	25	34ha (35)
16	33h ,	24a , R ¹ = Ph-CH=CH	1.0	60	34ha (60)

a) Condiciones empleadas: **24** (1.25 equiv), **33** (1.0 equiv), CH₂Cl₂ (1.6 mL/mmol), 18 h.

b) Rendimientos en los compuestos **34** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

El curso de reacción propuesto para esta transformación se puede explicar a partir de la generación *in situ* de los mono- o diacilboronatos **A** (Esquema 65) por reacción del ácido borónico con el TFAA. Como se ha indicado anteriormente, en estos intermedios, la acidez de Lewis del átomo de boro es mayor que en el ácido borónico de partida. Ello favorece la coordinación del boro con el par de electrones del oxígeno carbonílico,

facilitando, por tanto, el ataque nucleófilo intramolecular del resto carbonado del ácido borónico.



Esquema 65. Curso de reacción propuesto para la adición conjugada de ácidos borónicos activada por TFAA

3.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROPIRANOS FUNCIONALIZADOS

La preparación de compuestos con estructura tetrahidropiránica constituye un objetivo sintético de interés ya que este tipo de anillos se encuentran presentes en una amplia variedad de compuestos orgánicos, ya sea constituyendo subunidades de productos naturales más o menos complejos²²⁸ o bien en compuestos con contrastada actividad biológica y consecuente interés farmacológico.²²⁹ Por ello, en las últimas décadas se han hecho considerables esfuerzos en la preparación estereoselectiva de estos compuestos,²³⁰ de manera que la búsqueda de nuevos procedimientos que permitan la

²²⁸ Para revisiones sobre la síntesis de subestructuras tetrahidropiránicas presentes en productos naturales, véase: (a) Nasir, N. M.; Ermanis, K.; Clarke, P. A. *Organic. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3323-3335. (b) Fuwa, H. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1255-1298. (c) Clarke, P. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4959. (d) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053. Adicionalmente, véase: Haustedt, L. O.; Hartung, I. V.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2711-2716.

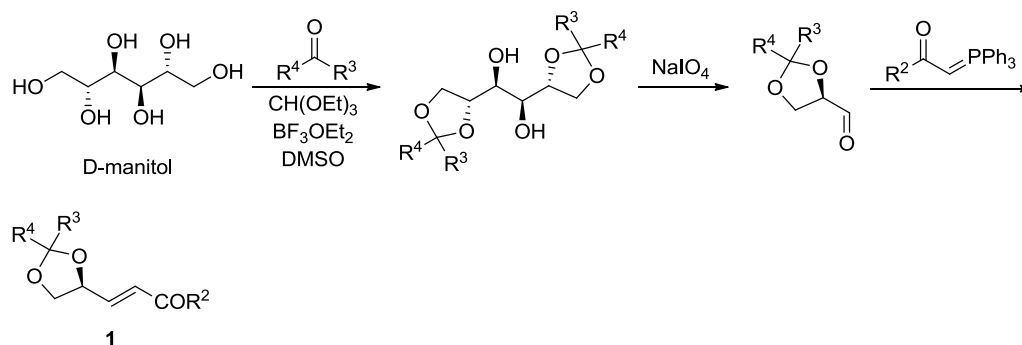
²²⁹ Para revisiones acerca de las actividades biológicas de diferentes tetrahidropiranos, véase: (a) Ghosh, A. K.; Anderson, D. D. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1181-1197. (b) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309-3362 y referencias citadas. Referencias recientes seleccionadas: (a) Voigt, T.; Gerding-Reimers, C.; Ngoc Tran, T. T.; Bergmann, S.; Lachance, H.; Schoelermann, B.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Ziegler, S.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 410-414. (b) Clausen, D. J.; Wan, S.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5178-5181. (c) Zhu, L.; Mootoo, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2750-2754.

²³⁰ Para revisiones sobre la síntesis de tetrahidropiranos, véase: (a) Nicolas, L.; Butkevich, A. N.; Guerinot, A.; Corbu, A.; Reymond, S.; Cossy, J.; *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1203-1213. (b) Olier, C.; Kaafarani, M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413-445. (c) Larrosa, I.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683-2723. (d) Smith, A. B., III; Fox, R. J.; Razler, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 675-687. (e) Hartung, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619-632. (f) Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558-3588. (g) Mori, Y. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 849-852. Referencias recientes seleccionadas: (a) Chen, Z.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13593-13596. (b) Parida, B. B.; Lysenko, I. L.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6258-6261. (c) Ishikawa, H.; Sawano, S.; Yasui, Y.; Shibata, Y.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3774-3779. (d) Liu, L.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3069-3072. (e) Wang, L.; Li, P.; Menche, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9270-9273. (f) Lee, H. G.; Lysenko, I. L.; Cha, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3326-3328. (g) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Faulk, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745-6754. (h) Lowe, J. T.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3231-3234. (i) Yang, X. -F.; Mague, J. T.; Li, C. -J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739-747.

síntesis de tetrahidropiranos polisustituídos ópticamente puros es actualmente un área objeto de continua investigación.

A. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

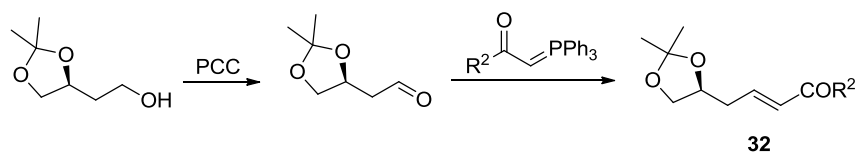
Los materiales de partida **1** fueron preparados siguiendo procedimientos previamente descritos en la bibliografía.^{117, 119} El método general para su síntesis se muestra en el Esquema 66.



Esquema 66. Síntesis de los materiales de partida **1**

Dicha síntesis comienza con la protección selectiva del D-manitol con la correspondiente cetona, seguida de ruptura oxidativa con NaIO₄. El aldehído así generado se hizo reaccionar con el iluro de fósforo correspondiente (reacción de Wittig), obteniendo los compuestos **1**. Se emplearon entre 3 y 5 g de D-manitol, obteniéndose los compuestos **1** con rendimientos globales comprendidos entre el 66 y el 81%.

Los materiales de partida **32** se prepararon por oxidación del (*S*)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol al correspondiente aldehído de acuerdo con un procedimiento previamente descrito,²³¹ seguido de reacción de Wittig con el correspondiente iluro de fósforo (Esquema 67).



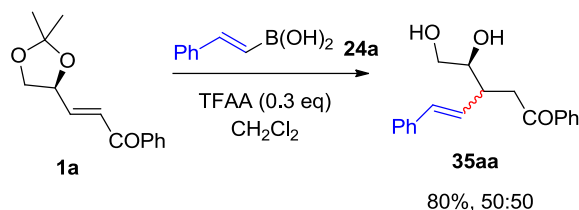
Esquema 67. Síntesis de los materiales de partida **32**

Para llevar a cabo la síntesis se partió de 500 mg de (*S*)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol, obteniéndose los compuestos **32** con rendimientos globales comprendidos entre el 74 y el 84%.

²³¹ Xu, Y.; Quian, L.; Ponsler, A. V.; McIntyre, T. M.; Prestwich, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 43-49.

B. TRANSFORMACIONES A PARTIR DE LOS COMPUESTOS 1

La posibilidad de estudiar reacciones tandem promovidas por anhídrido trifluoroacético surgió a raíz de los resultados obtenidos en la adición conjugada a cetonas α,β -insaturadas descritas en el apartado precedente de este capítulo. En concreto, observamos que la adición conjugada del ácido borónico **24a** a la cetona **1a** permitía obtener el producto de adición conjugada como mezcla 1:1 de dos diastereómeros. Observamos asimismo que, en el transcurso de la reacción, también se desprotegía el acetal, obteniéndose finalmente el diol **35aa** (Esquema 68).

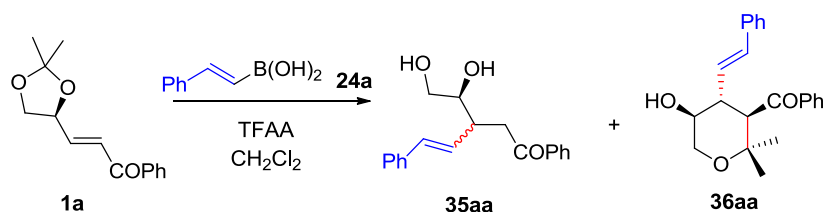


Esquema 68. Adición conjugada del ácido fenilvinilborónico **24a** a la cetona **1a** catalizada por TFAA.

Esta observación inicial hizo que nos planteásemos la posibilidad de llevar a cabo reacciones tandem que implicasen la adición conjugada de ácidos borónicos seguida de apertura intramolecular de la función acetálica previa a su desprotección.²³² Para ello, exploramos diferentes condiciones de reacción que se resumen en la Tabla 21.

Al utilizar menor cantidad de TFAA que la empleada en el proceso de adición conjugada - desprotección del acetal (Esquema 68), se obtuvo el compuesto **35aa** junto con producto de partida sin reaccionar (Tabla 21, entrada 1). Se llevaron a cabo ensayos adicionales empleando 0.3 eq. de TFAA y variando la temperatura de reacción a 0 y 60°C, sin que se observaran variaciones importantes en el resultado de la reacción (Tabla 21, entradas 2 - 4). Los ensayos empleando cantidades estequiométricas de TFAA a t.a. (Tabla 21, entrada 5) tampoco mostraron ninguna variación con respecto a las reacciones catalíticas. Sin embargo, el empleo de un ligero exceso de TFAA (Tabla 21, entrada 6) se tradujo en la formación del producto **35aa** como compuesto mayoritario acompañado de una pequeña proporción de compuesto **36aa**. Por ello, en busca de un aumento del rendimiento en **36aa**, decimos utilizar el TFAA en mayor exceso. Al emplear 3 eq. de TFAA se obtuvo únicamente el tetrahidropirano **36aa** con un 80% de rendimiento, sin observar la formación del producto **35aa** (Tabla 21, entrada 7).

²³² Véase, por ejemplo: (a) Kobayashi, S.; Arai, K.; Yamakawa, T.; Chen, Y. -J.; Salter, M. M.; Yamashita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1927-1935 y referencias citadas. (b) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. en *Classics in Stereoselective Synthesis*. Wiley-VCH, **2009**, Capítulo 6, pp. 187.

Tabla 21. Adición conjugada del ácido fenilvinilborónico **24a** a la cetona **1a**.^a


Entrada	TFAA (Eq.)	T° (°C)	35aa (% , r.d.) ^b	36aa (%) ^b
1	0.1	25	35 (50:50)	0
2	0.3	25	80 (50:50)	0
3	0.3	0	62 (50:50)	0
4	0.3	60	80 (50:50)	0
5	1.0	25	82 (50:50)	0
6	1.25	25	68 (50:50)	5
7	3	25	0	80

a) Condiciones de reacción: **1a** (1 equiv), **24a** (1.25 equiv), CH_2Cl_2 (1.7 mL/mmol), 18 h.

b) Rendimientos en los productos **35** y **36** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

Para determinar la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos generados, sintetizamos el derivado O-benzoilado **37aa** (Figura 10). En el espectro de ^1H RMN de este compuesto el H del resto CH-OBz aparece más desapantallado que el H correspondiente al mismo H en el compuesto **36aa** (CH-OH). Los experimentos NOE llevados a cabo irradiando el H del resto CH-OBz del compuesto **37aa** mostraron una correlación NOE con uno de los H del doble enlace del fragmento estirilo introducido y con el H del resto CHCOPh . Estos resultados sugieren una disposición *trans* entre los grupos OBz y estirilo, y una relación *cis* entre los grupos OBz y COPh. Los experimentos NOE realizados irradiando el H unido al resto estirilo (CH-CH=CH-Ph) confirmaron esta relación.

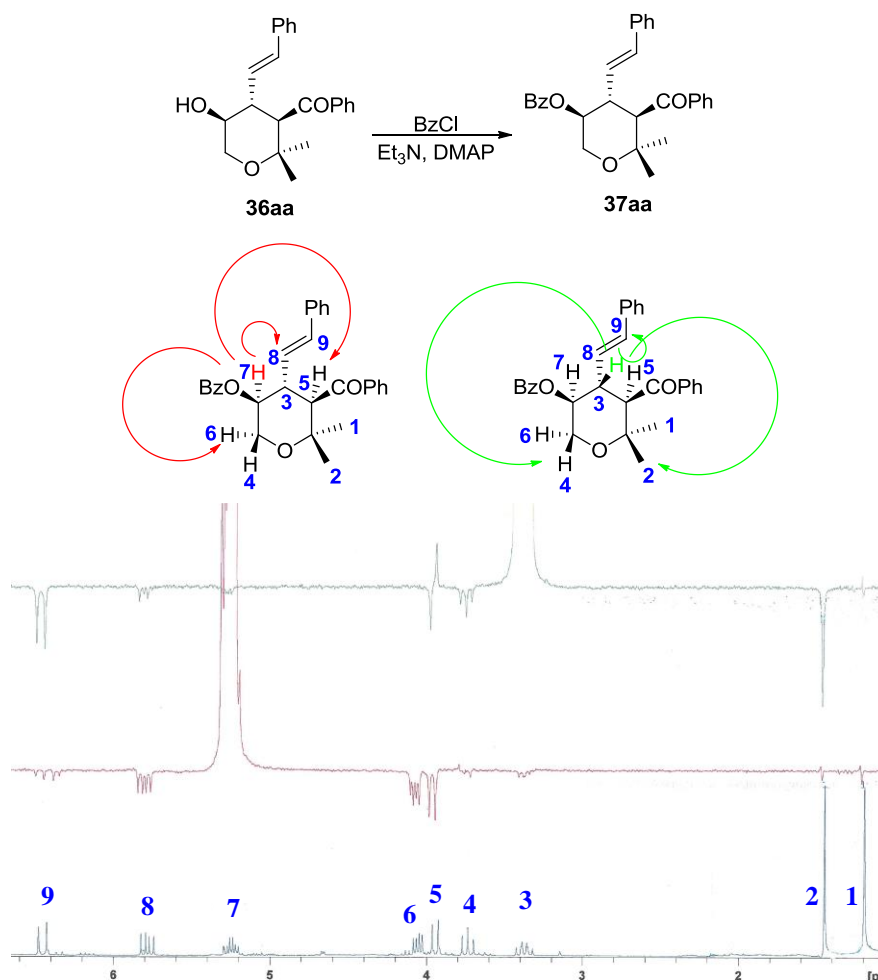
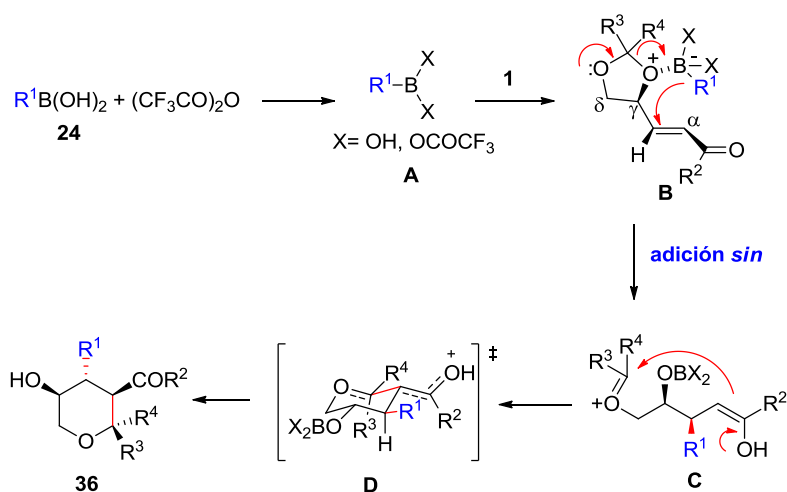


Figura 10. Síntesis y experimentos NOE del compuesto **37aa**

Con respecto a la estereoquímica, la adición conjugada de nucleófilos carbonados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados γ -alcoxisustituídos de cadena abierta ha sido ampliamente documentada,²³³ observándose que la estereoquímica (adición *sin* o *anti*) depende tanto del sustrato como del nucleófilo empleado en la reacción de adición conjugada. La formación del compuesto **36aa** se puede justificar (Esquema 69) mediante una reacción tandem que comienza mediante la coordinación de la especie intermedia de boro con el acetal del compuesto **1a**,²³⁴ seguida de una adición conjugada intramolecular estereocontrolada (inducción asimétrica 1,2) del resto fenilvinilo al fragmento de cetona α,β -insaturada. El ataque nucleófilo intramolecular del intermedio enólico así generado al catión oxonio a través de un estado de transición tipo silla (**D**), daría lugar al compuesto final **36aa**. Una disposición pseudoecuatorial de los sustituyentes más voluminosos en el intermedio **D** minimizaría la interacción estérica entre los grupos fenilvinilo y benzoilo, generando una disposición relativa *trans* entre ellos en el tetrahidropirano final **36aa**.

²³³ Véase referencia 138 y adicionalmente (a) Kireev, A. S.; Manpadi, M.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2630-2640 y referencias citadas.

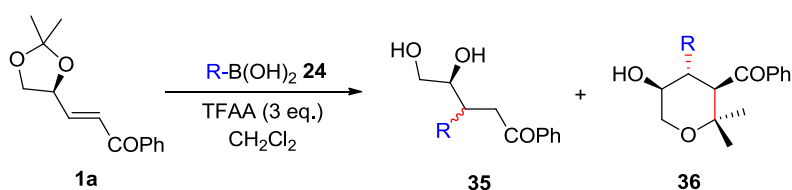
²³⁴ Para la coordinación de derivados de los ácidos borónicos con acetales, véase: (b) Vo, C.-V. T.; Mitchell, A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14082-14089. (b) Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18057-18059.



Esquema 69. Curso de reacción propuesto para la reacción tandem adición conjugada/apertura acetálica en presencia de TFAA

Los resultados de la reacción tandem entre diferentes ácidos borónicos **24** y la cetona **1a** se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Reacción tandem adición conjugada/apertura de acetal activada por TFAA de distintos ácidos borónicos **24** con la cetona **1a**.^a



Entrada	24	35 (%) ^b (rd)	36 (%) ^b (rd)
1	24a , PhCH=CH	35aa (0)	36aa (80) (>98:2)
2	24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	35ac (0)	36ac (85) (>98:2)
3	24d , <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH	35ad (0)	36ad (75) (>98:2)
4	24j , bifenil-CH=CH	35aj (0)	36aj (70) (>98:2)
5	24k , <i>p</i> Me-C ₆ H ₄ -CH=CH	35ak (0)	36ak (70) (>98:2)
6	24e , <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄ -CH=CH	35ae (0)	36ae (0)
7	24i , CH ₃ (CH ₂) ₅ -CH=CH	35ai (0)	36ai (0)
8	3a , Ph	35al (0)	36al (0)
9	3a , Ph ^c	35al (10) (50:50)	36al (0)

a) Condiciones de reacción: **1a** (1 eq.), **24** (1.25 eq.), TFAA (3.0 eq.), CH₂Cl₂ (1.7 mL/mmol), t.a., 18 h.

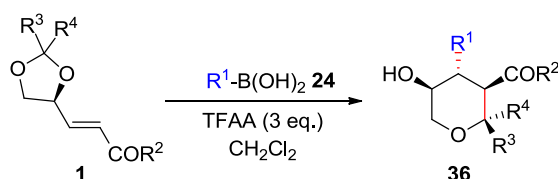
b) Rendimientos en los productos **35** y **36** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

c) **3a** (4.0 eq.).

De manera referible al ejemplo previo, la adición conjugada de los ácidos borónicos **24c**, **24d**, **24j** y **24k** permitió obtener exclusivamente los correspondientes tetrahidropiranos **36**, resultado de la reacción tandem, como un único diastereómero y con buenos rendimientos (Tabla 22, entradas 1 - 5). Sin embargo, no se observó reacción con el ácido arilvinilborónico **24e** (Tabla 22, entrada 6). Este resultado se puede explicar por la protodesborilación de este ácido borónico rico en electrones en presencia del ácido trifluoroacético generado en el proceso.²³⁵ Por otra parte, no se observó reacción al emplear el ácido octenilborónico **24i** (Tabla 22, entrada 7). La reacción tampoco tuvo lugar con el ácido fenilborónico **3a**, aunque cuando se emplearon 4 equivalentes del mismo, se observó la formación del producto **35al** con un 10% de rendimiento, y como mezcla de diastereómeros 1:1, sin observar la formación del tetrahidropirano **36al** (Tabla 22, entradas 8 y 9).

A continuación decidimos explorar esta reacción tandem en otros sustratos α,β -insaturados de partida distintos a la cetona **1a**. Los resultados están resumidos en la Tabla 23.

Tabla 23. Reacción tandem adición conjugada/apertura de acetal de diferentes ácidos borónicos **24** a diferentes sustratos de partida **1** promovida por TFAA.^a



Entrada	1	R²	R³, R⁴	24	R¹	36(%)^b (rd)
1	1c	Ph	-(CH ₂) ₅ -	24a	Ph-CH=CH	36ca (75) (>98:2)
2	1c	Ph	-(CH ₂) ₅ -	24c	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	36cc (75) (>98:2)
3	1c	Ph	-(CH ₂) ₅ -	24j	bifenil-CH=CH	36cj (75) (>98:2)
4	1b	Me	Me, Me	24a	Ph-CH=CH	36ba (0)
5	1g	OMe	Me, Me	24a	Ph-CH=CH	36ga (0) ^c

a) Condiciones de reacción: **1** (1 eq.), **24** (1.25 eq.), TFAA (3.0 eq.), CH₂Cl₂ (1.7 mL/mmol), t.a., 18 h.

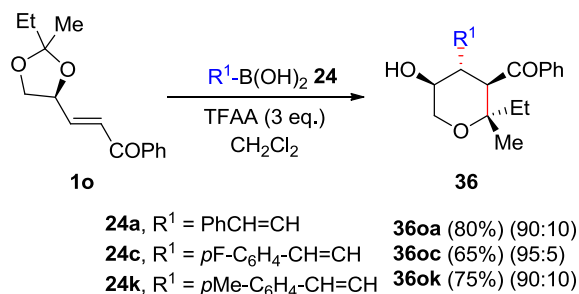
b) Rendimientos en los productos **36** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

c) Se recuperó el material de partida desprotegido en forma de diol.

El empleo del compuesto **1c** como material de partida dio lugar a la formación de los correspondientes tetrahidropiranos **36** con buen rendimiento y diastereoselectividad (Tabla 23, entradas 1 - 3). Por otra parte, la reacción no tuvo lugar empleando la metil cetona **1b** en las mismas condiciones (Tabla 23, entrada 4) mientras que empleando el éster **1g** se recuperó el correspondiente diol procedente de la desprotección del acetal (Tabla 23, entrada 5).

²³⁵ Véase referencia 1 y adicionalmente: (a) Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Dreher, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17701-17703.

De acuerdo con el esquema general de la reacción, el proceso permitiría la generación de un centro estereogénico cuaternario si los grupos R^3 y R^4 del resto dioxolano no fueran iguales y distintos de hidrógeno. Con este propósito, seleccionamos como material de partida la cetona **1o** (Esquema 70).²³⁶



Esquema 70. Reacción tandem adición conjugada/apertura de acetal de diferentes ácidos borónicos **24** a la cetona **1o** promovida por TFAA

Observamos que las reacciones transcurrieron con buenos excesos diastereoméricos. De todos los posibles diastereómeros, solo se formaron dos, que se diferencian únicamente en la disposición relativa de los grupos Me y Et. En particular, la reacción con el ácido borónico **24c** permitió obtener el correspondiente tetrahidropirano **36oc** con un exceso diastereomérico muy elevado.

Al igual que en el caso del tetrahidropirano **36aa**, para determinar la estereoquímica de los nuevos estereocentros generados sintetizamos el derivado O-benzoilado **37ok** (Figura 11). Los experimentos NOE llevados a cabo irradiando el H del resto **CH-OBz** del compuesto **37ok** muestran correlación NOE con uno de los H del doble enlace del fragmento estirilo introducido y con el H del resto **CHCOPh**. Estas medidas sugieren una disposición *trans* entre los grupos OBz y estirilo, y una relación *cis* entre los grupos OBz y COPh. Para determinar la disposición relativa de los grupos Me y Et en el nuevo estereocentro generado, se irradió el H unido al resto estirilo (**CH-CH=CH-Ph**) en el compuesto **36ok**. Este H mostró correlación NOE con el grupo Me, sugiriendo así una relación *trans* entre el fragmento estirilo introducido y el Me.

²³⁶ La cetona **1o** fue utilizada como mezcla de diastereómeros 1:1, epímeros en el carbono 2 del resto dioxolano.

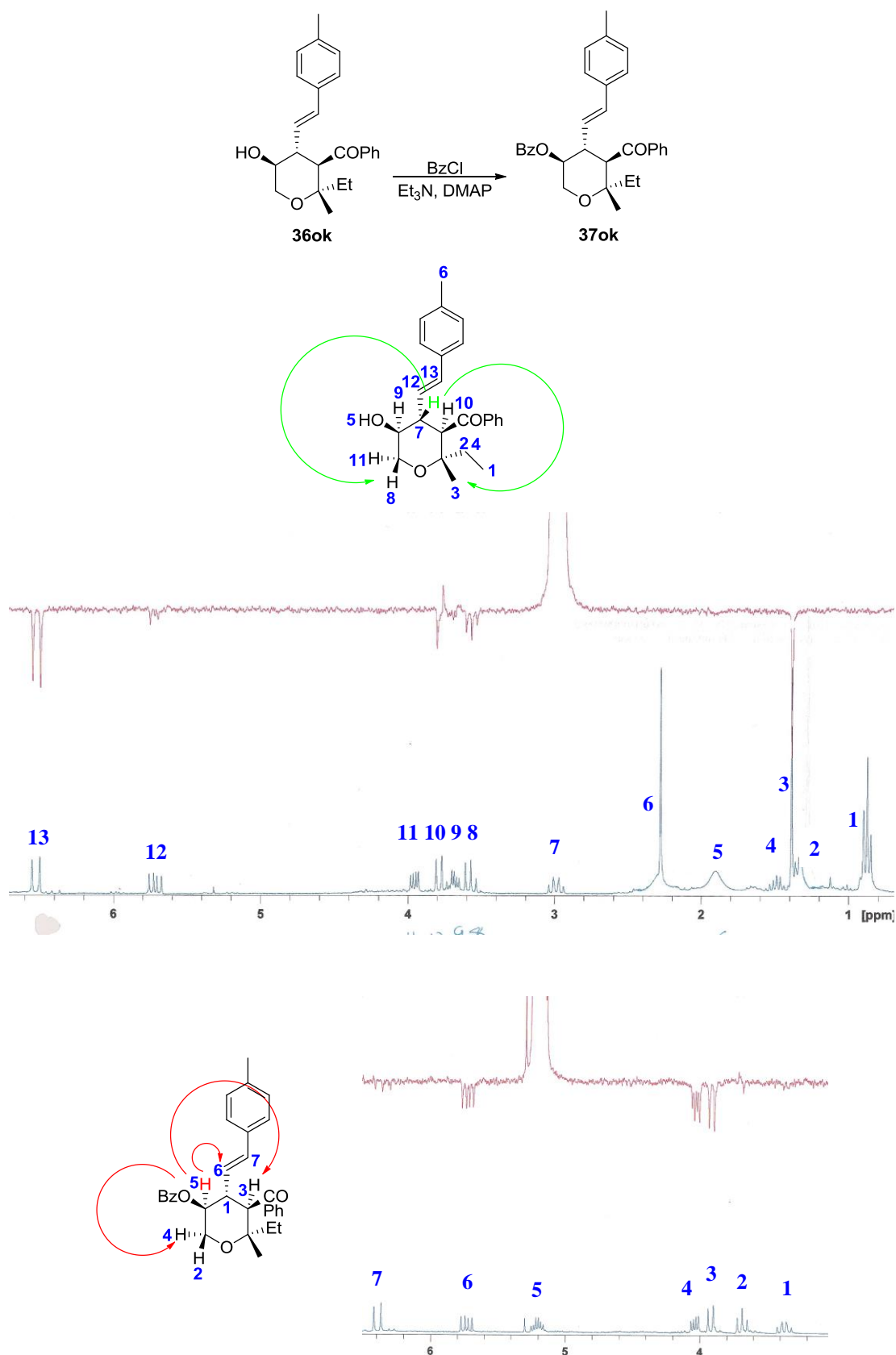
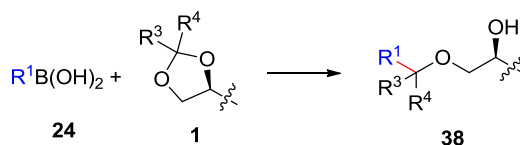


Figura 11. Síntesis del compuesto **37ok** y experimentos NOE de los compuestos **36ok** y **37ok**

La estereoquímica del centro estereogénico cuaternario generado en el proceso se puede explicar por la preferencia de una disposición pseudoecuatorial del resto etilo frente al resto metilo en el estado de transición intermedio **D** (véase anteriormente Esquema 69).

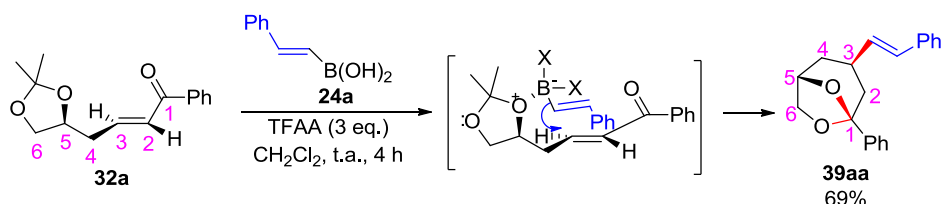
Finalmente, es importante mencionar que la formación de los éteres **38** vía reacción directa de los ácidos borónicos con el acetal (Esquema 71) no ha sido observada en estas condiciones de reacción. Este tipo de transformación se había observado anteriormente en diferentes reacciones de ácidos borónicos en presencia de acetales.²³⁴



Esquema 71. Formación de los éteres **38** (no observada)

C. TRANSFORMACIONES A PARTIR DE LOS COMPUESTOS **32**

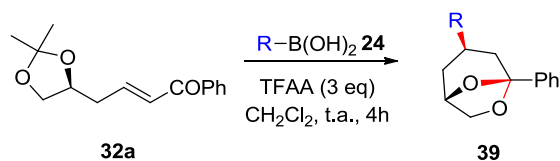
A la vista de los resultados precedentes, decidimos explorar la reacción de adición conjugada del ácido fenilvinilborónico **24a** a la cetona **32a** en presencia de 3 equivalentes de TFAA. En este caso, el biciclo **39aa** fue el producto obtenido como un solo diastereómero con una disposición relativa *exo* del grupo estirilo introducido (Esquema 72).



Esquema 72. Reacción tandem adición conjugada/transacetalización entre la cetona **32a** y el ácido borónico **24a**

Con objeto de estudiar el alcance de esta transformación, examinamos la reacción de la cetona **32a** con diferentes ácidos borónicos **24**. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 24.

La reacción pudo ser extendida a otros ácidos arilvinilborónicos **24** sustituidos en el anillo bencénico (Tabla 24, entradas 2 - 6). Por otra parte, y como era de esperar de acuerdo con resultados previamente observados, la reacción no tuvo lugar cuando el sustituyente aromático era un grupo *p*-MeO (Tabla 24, entrada 7). El ácido fenilborónico **3a** tampoco reaccionó en estas condiciones (Tabla 24, entrada 8).

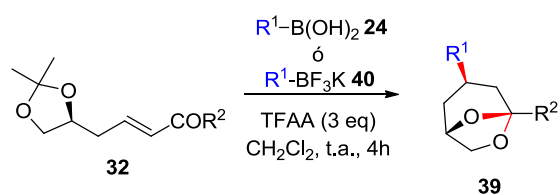
Tabla 24. Reacción tandem de la cetona **32a** con diferentes ácidos borónicos **24** en presencia de 3 equivalentes de TFAA.^a


Entrada	24, R	39^b (%)
1	24a , Ph-CH=CH	39aa (69)
2	24b , <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH=CH	39ab (67)
3	24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	39ac (61)
4	24d , <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH	39ad (66)
5	24j , biphenil-CH=CH	39aj (59)
6	24k , <i>p</i> Me-C ₆ H ₄ -CH=CH	39ak (64)
7	24e , <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄ -CH=CH	39ae (0)
8	3a , Ph	39al (0)

a) Condiciones de reacción: **32a** (1 eq.), **24** (2 eq.), TFAA (3 eq.), CH₂Cl₂ (6 mL/mmol), 4 h, t.a..

b) Rendimientos en los compuestos **39** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

Decidimos entonces estudiar la reacción en otros sustratos de partida **32** diferentes a la fenilcetona **32a**. Seleccionamos para ello la metilcetona **32b** y el aldehído **32c** (Tabla 25).

Tabla 25. Reacción tandem de los compuestos **32** con diferentes ácidos borónicos **24** y organotrifluoroboratos potásicos **40** en presencia de 3 equivalentes de TFAA.^a


Entrada	32	R²	24 ó 40, R¹	39 (%)
1	32b	Me	24a , Ph-CH=CH	39ba (0)
2	32c	H	24a , Ph-CH=CH	39ca (0)
3	32a	Ph	40a , Ph-CH=CH	39aa (70)
4	32b	Me	40a , Ph-CH=CH	39ba (71)
5	32c	H	40a , Ph-CH=CH	39ca (52)
6	32a	Ph	40b , Ph	39al (0)

a) Condiciones de reacción: **32** (1 eq.), **24** ó **40** (2 eq.), TFAA (3 eq.), CH₂Cl₂ (6 mL/mmol), 4 h, t.a.

b) Rendimientos en los compuestos **39** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

No se observó reacción entre estos sustratos de partida y el ácido fenilvinilborónico **24a** (Tabla 25, entradas 1 y 2). Decidimos entonces emplear derivados de ácidos borónicos más nucleófilos como son los organotrifluoroboratos potásicos **40**. Primero estudiamos la reacción entre la fenilcetona **32a** y el fenilviniltrifluoroborato potásico **40a**, obteniendo en este caso el correspondiente sistema bicíclico **39aa** con un 70% de rendimiento (Tabla 25, entrada 3). Tanto la reacción de la metilcetona **32b** como la del aldehído **32c** con el fenilviniltrifluoroborato potásico **40a** transcurrieron de acuerdo con lo esperado (Tabla 25, entradas 4 y 5). Sin embargo, la reacción del feniltrifluoroborato potásico **40b** con la cetona **32a** no tuvo lugar (Tabla 5, entrada 6).

La estereoquímica de los nuevos estereocentros generados en los compuestos ha sido determinada por los valores de las constantes de acoplamiento en el espectro de ^1H -RMN y en experimentos NOE. Los dos H del $-\text{CH}_2-$ contiguo al oxígeno aparecen en el espectro de ^1H -RMN a 3.96 ppm y a 4.05 ppm. El H a 4.05 ppm aparece como un doblete, únicamente acoplado con el otro H del $-\text{CH}_2-$ con una constante de acoplamiento $J = 6.9$ Hz, mientras que el H a 3.96 ppm aparece como un multiplete acoplado al otro H del $-\text{CH}_2-$ y al H unido al carbono cabeza de puente contiguo. Estos datos nos permiten conocer la disposición relativa de ambos H. Como se observa en la Figura 12, la proyección de Newman del compuesto **39aa** muestra que el H_{2n} forma un ángulo de 90° con el H_1 . Por tanto, su constante de acoplamiento debe ser próxima a 0 Hz. En consecuencia, el H_{2n} aparece únicamente como un doblete acoplado con el H_{2x} . Por su parte, el H_{2x} forma un ángulo de 0° con el H_1 , apareciendo en el espectro de ^1H -RMN como un multiplete acoplado con H_1 y H_{2n} .

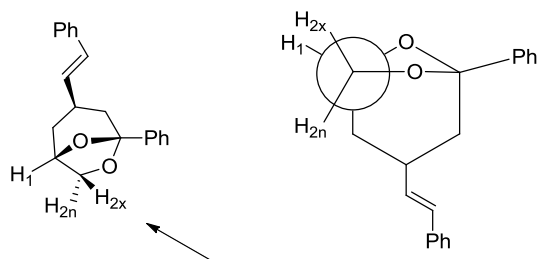


Figura 12. Determinación de la estereoquímica del compuesto **39aa**

Una vez determinada la disposición relativa de los H del $-\text{CH}_2-$ contiguo al oxígeno realizamos experimentos NOE del compuesto **39aa** para conocer la posición del resto estirilo introducido en la reacción. La irradiación NOE del H unido al mismo carbono del resto estirilo, muestra efecto NOE con el H_{2n} del $-\text{CH}_2-$ contiguo al oxígeno que aparece como un doblete a 4.05 ppm, indicando que ambos H se encuentran en la misma disposición (Figura 13). Este experimento permitió determinar la estereoquímica del compuesto **39aa**.

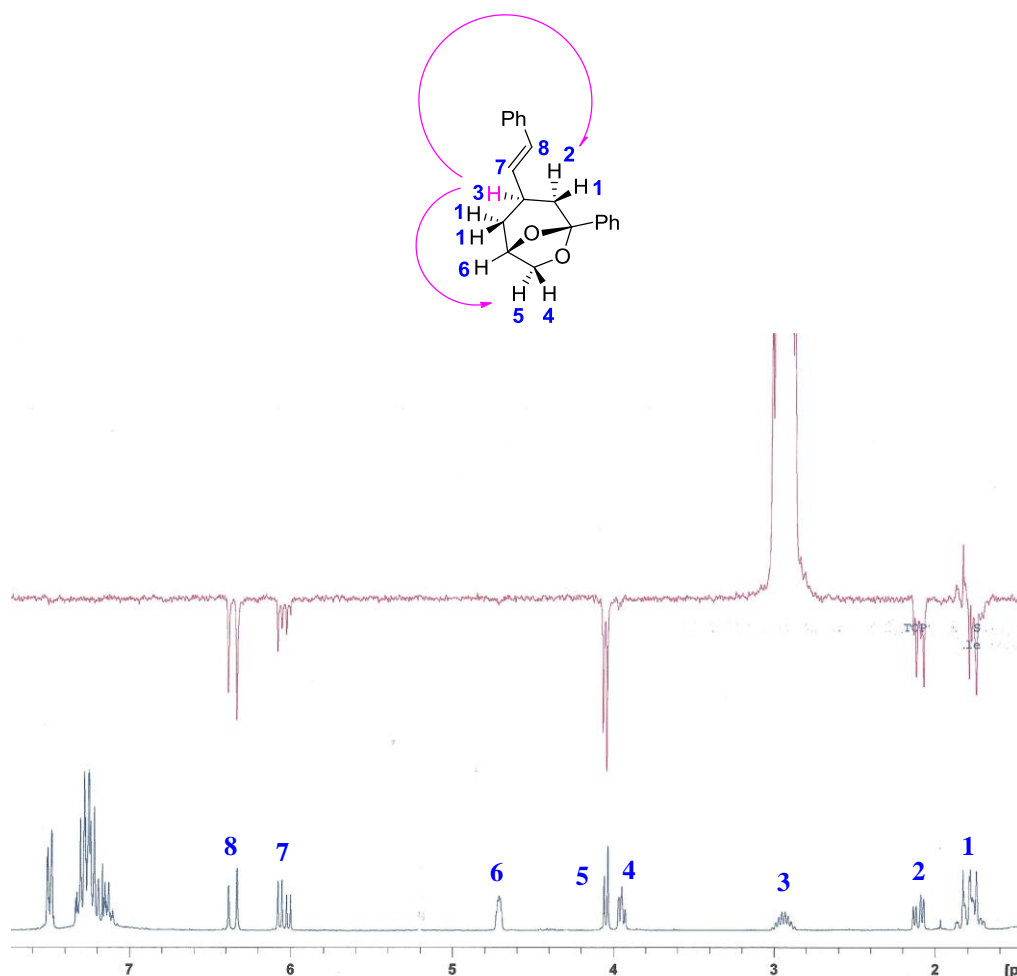
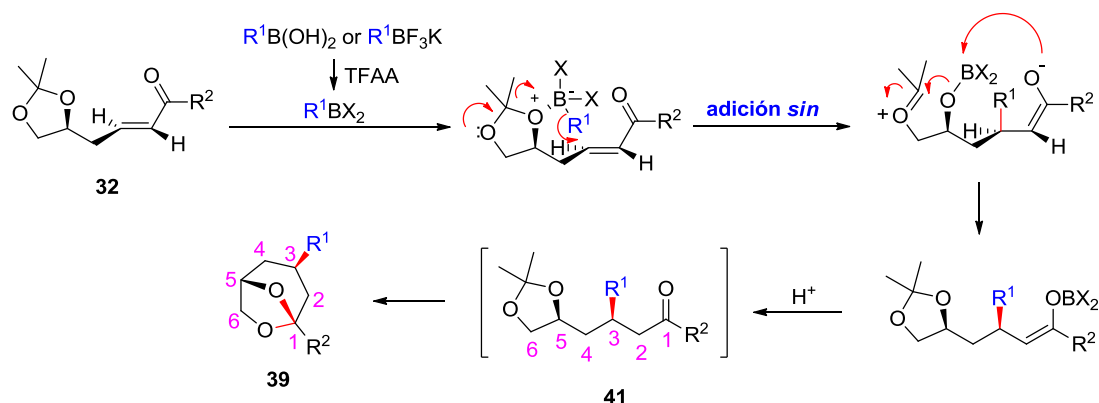


Figura 13. Experimento NOE del compuesto **39aa**

El curso de reacción que explica la formación de los compuestos **39**, con la estereoquímica observada, está propuesto en el Esquema 73. Como se ha explicado anteriormente, la reacción del TFAA con los ácidos borónicos permite formar los mono- o diacilboronatos **A** (véase anteriormente, Esquema 65), en los que la acidez de Lewis del átomo de boro es mayor que en los ácidos borónicos de partida. De forma similar, es conocido que los organotrifluoroboratos potásicos generan organodifluoroboranos en presencia de ácidos de Lewis.²³⁷ Por tanto, suponemos la formación transitoria de especies de boro trivalentes electrodeficientes (RBX_2) por reacción del ácido borónico o el organotrifluoroborato potásico de partida con TFAA.²³⁸ La mayor acidez de Lewis del boro en estas especies posibilita la coordinación con el par de electrones del oxígeno del acetal en posición δ facilitada por el par de electrones del oxígeno en posición ϵ . El ataque intramolecular (adición *sin*) del grupo R^1 del boronato intermedio generado permite obtener los compuestos **41** (no aislados), que mediante una transacetalización intramolecular *in situ* generan los biciclos **39**.

²³⁷ Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998.

²³⁸ En las reacciones empleando el fenilviniltrifluoroborato potásico **40a** se detectó como subproducto estireno. Este producto puede generarse por protodesborilación del intermedio R^1BF_2 por la acción del ácido trifluoroacético generado durante el workup.



Esquema 73. Curso de reacción propuesto para la reacción tandem adición conjugada/transacetalización en presencia de TFAA

Es importante destacar que este tipo de acetales bicíclicos **39** forman parte de la estructura de algunos productos naturales.²³⁹ También han despertado interés como agroquímicos²⁴⁰ y como inhibidores de la enzima escualeno sintasa,^{241,242} aparte de ser interesantes intermediarios sintéticos para la preparación de productos de estructura compleja.²⁴³ También es conocido que este tipo de acetales bicíclicos puede reducirse de forma estereoselectiva.²⁴⁴ Ello nos ha permitido emplear los compuestos **39** como intermediarios en un proceso sintético estereodivergente para la preparación de tetrahidropiranos trisustituídos ópticamente puros (Tabla 26).

Así, la reacción de los compuestos **39aa**, **39ab**, **39ac**, **39ad**, **39ak** y **39ba** con Et₃SiH/BF₃ permitió obtener los correspondientes tetrahidropiranos 2,4-*trans*-4,6-*trans*-2,4,6 trisustituídos **42a-f** (Tabla 26, entradas 1 - 6). La misma reacción en el compuesto **39ca** permitió sintetizar el tetrahidropirano 4,6-*trans*-disustituído **42g** (Tabla 26, entrada 7). Por otra parte, la reacción de los compuestos **39aa** y **39ba** con DIBALH en CH₂Cl₂ permitió generar los isómeros 2,4-*cis*-4,6-*trans* **43a** y **43f** (Tabla 29, entradas 8 y 9). La reacción del compuesto **39ca** con DIBALH proporcionó de nuevo el compuesto disustituído **42g** (es el mismo que **43g** ya que en este caso los dos sustituyentes son átomos de H), aunque con menor rendimiento que al emplear Et₃SiH/BF₃ como reductor (Tabla 26, entrada 10).

²³⁹ Véase, por ejemplo: (a) Hiromasa, K. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, 5, 65-98. (b) Turpin, J. A.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 44, 6563-6564.

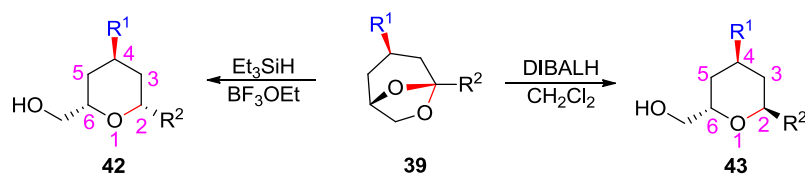
²⁴⁰ Francke, W.; Schroder, W. *Curr. Org. Chem.* **1999**, 3, 407-443.

²⁴¹ Kourounakis, A. P.; Katselou, M. G.; Matralis, A. N.; Ladopoulou, E. M.; Bavavea, E. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 4418-4439.

²⁴² La enzima escualeno sintasa es una proteína que se encuentra en la membrana del retículo endoplasmático y participa en la ruta biosintética que permite la formación de esteroides. Un esteroide importante producido por esta vía es el colesterol. La escualeno sintasa cataliza la condensación "cabeza-cabeza" de dos moléculas de farnesil pirofosfato para formar escualeno, el precursor lineal del colesterol. Los inhibidores de la escualeno sintasa disminuyen la síntesis de colesterol y los niveles de triglicéridos en plasma, por lo que tienen potencial interés como fármacos para enfermedades cardiovasculares.

²⁴³ Para una revisión, véase: (a) Jun, J.-G. *Synlett* **2003**, 1759-1777. Véase también: (b) Liu, B.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4907-4910.

²⁴⁴ Véase, por ejemplo: Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *Chem. Lett.* **1988**, 927-930.

Tabla 26. Síntesis estereodivergente de tetrahidropiranos epímeros en C2.


Entrada	39	R ¹	R ²	Reductor	42, 43 (Rendimiento %) ^c
1	39aa	Ph-CH=CH	Ph	Et ₃ SiH/BF ₃ ^a	42a (81)
2	39ab	<i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH=CH	Ph	Et ₃ SiH/BF ₃ ^a	42b (71)
3	39ac	<i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	Ph	Et ₃ SiH/BF ₃ ^a	42c (71)
4	39ad	<i>p</i> Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH	Ph	Et ₃ SiH/BF ₃ ^a	42d (77)
5	39ak	<i>p</i> Me-C ₆ H ₄ -CH=CH	Ph	Et ₃ SiH/BF ₃ ^a	42e (77)
6	39ba	Ph-CH=CH	Me	Et ₃ SiH/BF ₃ ^a	42f (66)
7	39ca	Ph-CH=CH	H	Et ₃ SiH/BF ₃ ^a	42g (77)
8	39aa	Ph-CH=CH	Ph	DIBALH ^b	43a (63)
9	39ba	Ph-CH=CH	Me	DIBALH ^b	43f (65)
10	39ca	Ph-CH=CH	H	DIBALH ^b	42g (63)

a) Condiciones de reacción: **39** (1 eq.), BF₃·OEt₂ (2.5 eq.), Et₃SiH (5 eq.), CH₂Cl₂ (28 mL/mmol), 18 h, -40 °C → t.a.

b) Condiciones de reacción: **39** (1 eq.), DIBALH (1.5 M toluene, 8 eq.), CH₂Cl₂ (30 mL/mmol), 18 h, 0 °C → t.a.

c) Rendimientos en los compuestos **42** y **43** después de purificación cromatográfica sobre gel de sílice.

Para determinar la estereoquímica de los nuevos tetrahidropiranos generados por reducción con Et₃SiH/BF₃ sintetizamos en primer lugar el derivado O-benzilado del compuesto **42a** (Figura 14). Los experimentos NOE llevados a cabo irradiando el H del resto CH-CH=CH-Ph del compuesto **44a** mostraron correlación NOE únicamente con los H de los CH₂ adyacentes. Al irradiar el H unido al mismo carbono que el Ph se observó NOE con los átomos de hidrógeno del doble enlace del fragmento estirilo introducido y con el H unido al mismo carbono que el resto CH₂OBz. Estas medidas sugieren una disposición *trans* entre los grupos Ph y estirilo, y una relación *cis* entre los grupos Ph y CH₂OBz. Por tanto, los tetrahidropiranos **42** tienen una disposición relativa 2,4-*trans*-4,6-*trans*.

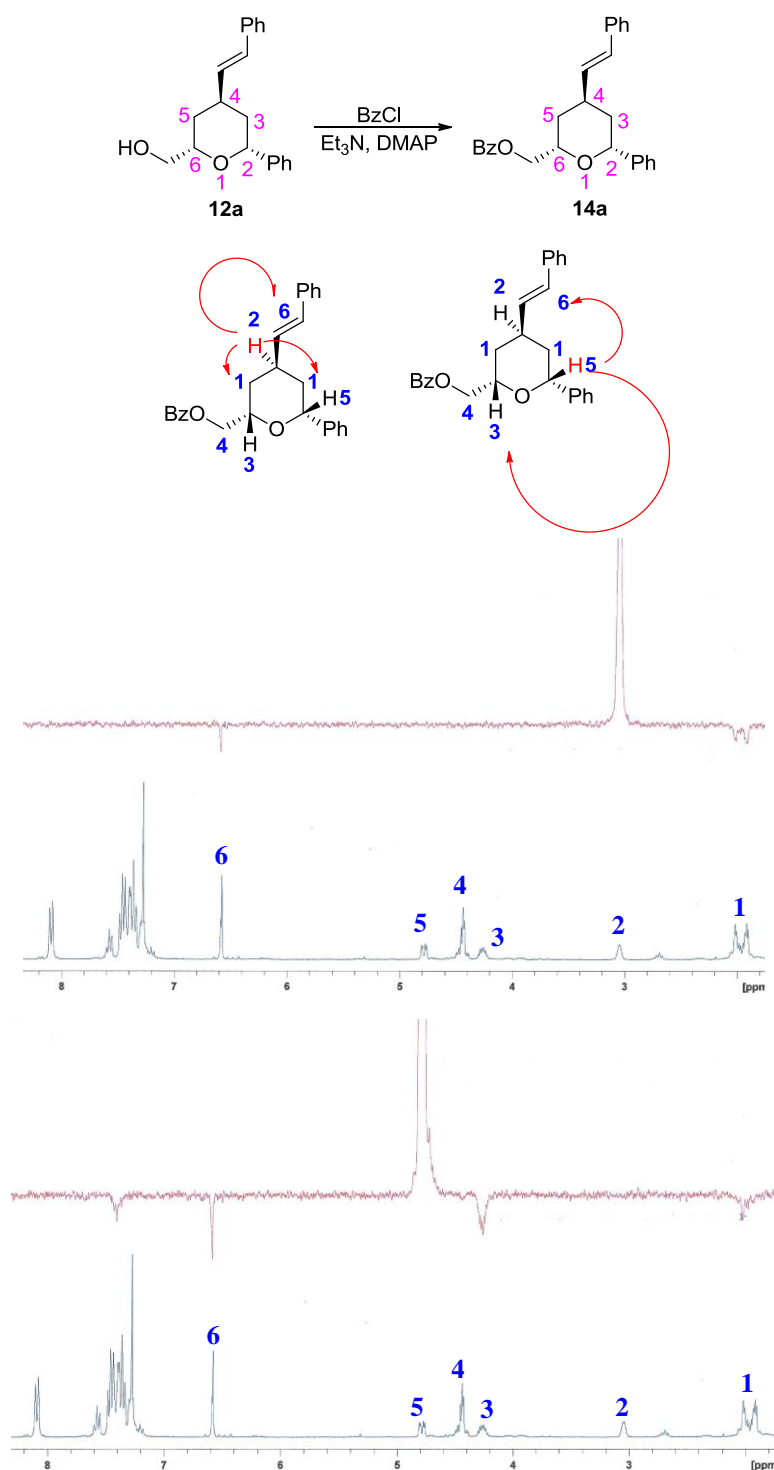


Figura 14. Síntesis y experimentos NOE del compuesto **44a**

Por su parte, la determinación de la estereoquímica de los tetrahidropiranos **43** generados por reducción con DIBALH se llevó a cabo mediante la realización de experimentos NOE en el compuesto **43a**. Los experimentos NOE llevados a cabo irradiando el H del resto CH-CH=CH-Ph del compuesto **43a** (Figura 15) mostraron relación NOE con el H unido al mismo carbono que el Ph, así como también se observó NOE con los H del resto CH_2OBz . Estas medidas sugieren una disposición *cis* entre los

grupos Ph y estirilo, y una relación *trans* entre los grupos Ph y CH₂OBz. Por tanto, los tetrahidropiranos **43** tienen una disposición relativa 2,4-*cis*-4,6-*trans*.

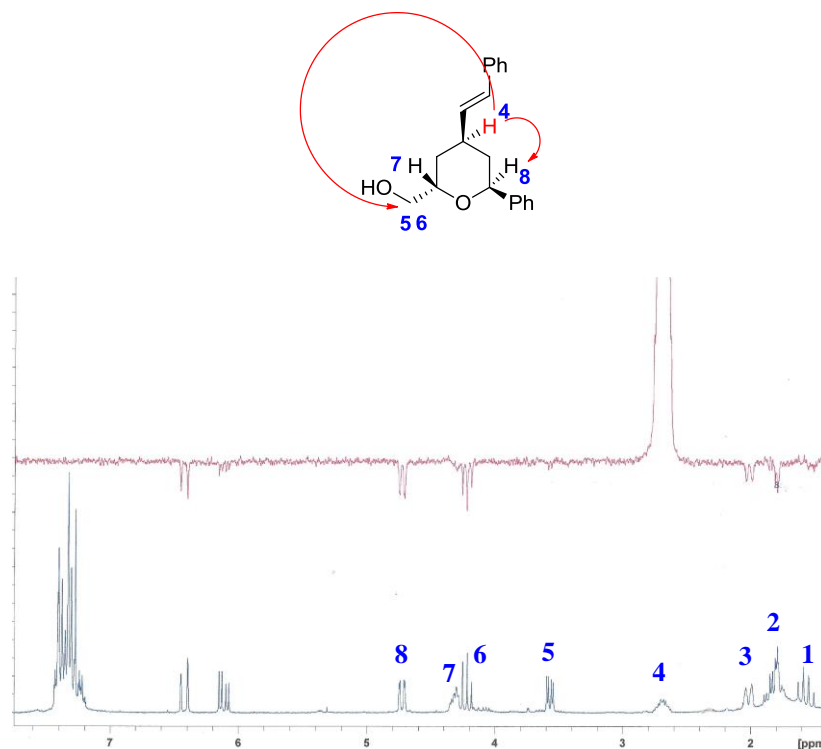


Figura 15. Experimento NOE del compuesto **43a**

4. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha estudiado en primer lugar la adición conjugada de ácidos borónicos a cetonas α,β -insaturadas activada por reactivos acilantes. Los resultados encontrados mostraron que el anhídrido trifluoroacético activa la adición conjugada de ácidos borónicos en condiciones de reacción suaves y en ausencia de metal para una amplia variedad de sustratos, obteniéndose buenos rendimientos en el producto de adición conjugada 1,4.

A continuación, se ha estudiado una nueva reacción tandem diastereoselectiva que se inicia con la adición conjugada de ácidos borónicos en ausencia de metal de transición seguida de la apertura intramolecular de un acetal cíclico. Esta nueva reacción nos ha permitido sintetizar, de forma diastereoselectiva, derivados tetrahidropiránicos polisustituídos ópticamente puros y con elevados excesos diastereoméricos. En este procedimiento pueden ser generados dos nuevos enlaces C-C y hasta tres estereocentros en una sola etapa, permitiendo asimismo la formación de estereocentros cuaternarios. Los correspondientes tetrahidropiranos se pueden preparar enantioselectivamente a partir de materiales de partida ópticamente puros, fácilmente sintetizados a partir de materiales accesibles de la reserva quiral. Los sustituyentes presentes en los

tetrahidropiranos así generados pueden ser posteriormente manipulados fácilmente, lo que aumenta el valor sintético de este procedimiento.

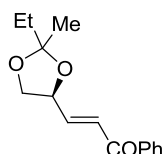
Por último, se ha estudiado la inducción estereoquímica 1,3 controlada por el sustrato de partida en la adición conjugada estereoselectiva de ácidos alquenilborónicos y de alqueniltrifluoroboratos potásicos en presencia de TFAA y en ausencia de metal de transición, siguiendo un procedimiento experimental muy sencillo. Esta reacción ha permitido obtener, de forma estereoselectiva, acetales bicíclicos mediante la secuencia adición conjugada/transacetalización, constituyendo un método versátil para la síntesis estereodivergente de tetrahidropiranos ópticamente puros di- y trisustituidos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Síntesis de 1o:



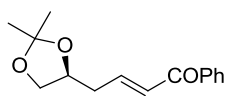
Una disolución de D-manitol (3.0 g, 16 mmol), 2-butanona (4.4 mL, 49 mmol), ortoformiato de trietilo (2.7 mL, 16 mmol) y BF_3OEt_2 (0.2 mL, 1.6 mmol) en DMSO anhidro (6.4 mL) se agitó a t.a. durante 22 h. La mezcla se adicionó sobre 15 mL de una disolución acuosa de NaHCO_3 10% a 0°C. Se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos secaron sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en 55 mL de Et_2O y se adicionó una disolución de NaIO_4 (4.1 g, 19 mmol) y Bu_4NF (0.12 mL, 0.4 mmol) en 2.1 mL de H_2O , y la mezcla se mantuvo con agitación durante 6 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío obteniendo 2.1 g (91%) de un aceite rojo (mezcla de D-aldehídos). A una disolución de estos aldehídos (559 mg, 3.9 mmol) en 7.8 mL de THF se adicionó (benzoilmetilén)trifenilfosforano (1.62 mg, 4.3 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 9 h y cuando alcanzó t.a. se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) obteniendo 758 mg (79%) de un aceite amarillo (mezcla de epímeros 1:1 en el carbono 2 del resto dioxolano).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91-8.02 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.53-7.63 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.42-7.53 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.21 (dt, $J = 15.3$, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 6.97 (ddd, $J = 15.3$, $J = 5.3$, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$), 4.72-4.86 (m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.24 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.73 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$ epímero A), 3.68 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$ epímero B), 1.73 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 1.42 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$ isómero A), 1.39 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$ isómero B), 0.98 (m, 3H, CH_2-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 190.3 ($\text{C}=\text{O}$), 144.7 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 144.2 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 137.7 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 128.8 (4CH_{Ar}), 126.1 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.0 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 112.5 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$), 112.4 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$), 76.1 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 75.4 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 69.4 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 69.1 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 32.7 (CH_2-CH_3), 32.2 (CH_2-CH_3), 24.3 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 23.7 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 8.5 (CH_2-CH_3), 8.4 (CH_2-CH_3) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3060, 3021, 2985, 1723, 1422, 1258 cm^{-1} . **MS** m/z 247 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246.30): Calculado C: 75.15, H: 7.37. Encontrado C: 75.28, H: 7.35.

Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 32: A una disolución de (S)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (500 mg, 3.42 mmol) en 7.2 mL en CH_2Cl_2 anhidro se adicionó lentamente clorocromato de piridinio (885 mg, 4.10 mmol) y 750

mg de tamices moleculares de 4 Å. La suspensión se agitó vigorosamente durante la noche a t.a. y se adicionó una mezcla de Hexano/EtOAc 1:1 (6.2 mL) y se agitó durante 30 min. más. La suspensión negra resultante se filtró a través de sílice para eliminar el exceso de PCC y sus formas reducidas. Los disolventes orgánicos fueron evaporados a vacío obteniendo el (*S*)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)acetaldehído (398 mg, 2.76 mmol, 81%) como un aceite incoloro. A una disolución de este aldehído (220 mg, 1.53 mmol) en 5 mL de THF se adicionó el correspondiente iluro de fósforo (1.68 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 10 h. Cuando la mezcla alcanzó t.a., se concentró a vacío y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3).

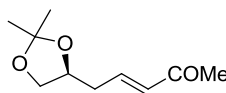
Síntesis de 32a:



Siguiendo el procedimiento general, empleando 639 mg de (benzoilmetilén)trifenilfosforano, se obtuvieron 280 mg (74%) de un sólido amarillo (p.f. 141-143°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83-7.88 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.78-7.01 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.78-6.85 (m, 2H, *CH=CH*), 4.22 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, O-*CH*), 4.02 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, O*CH*₂), 3.57 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, O*CH*₂), 2.43-2.63 (m, 2H, *CH*₂-*CH=CH*), 1.37 (s, 3H, *CH*₃) 1.30 (s, 3H, *CH*₃) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 190.6 (*C=O*), 144.2 (*CH=CH-COPh*), 137.8 (*C*_{Ar}), 132.9 (*CH*_{Ar}), 128.7 (4*CH*_{Ar}), 128.4 (*CH=CH-COPh*), 109.5 (*CH*₃-*C-CH*₃), 74.4 (O-*CH*), 69.0 (O-*CH*₂), 37.2 (*CH*₂-*CH=CH*), 27.0 (*CH*₃), 25.7 (*CH*₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3020, 2985, 1720 cm⁻¹. **MS** m/z 269 (*M* + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₅H₁₈O₃ (246.30): Calculado C: 73.15, H: 7.37. Encontrado C: 73.20, H: 7.40.

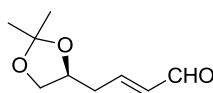
Síntesis de 32b:



Siguiendo el procedimiento general, empleando 280 mg de trifenilfosforanilidenpropanona, se obtuvieron 124 mg (84%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (dt, *J* = 16.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, *CH*₂-*CH=CH-C=O*), 6.11 (dt, *J* = 16.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, *CH=CH-C=O*), 4.21 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H, O-*CH*), 4.04 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, O*CH*₂), 3.56 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, O*CH*₂), 2.42-2.51 (m, 2H, *CH*₂-*CH=CH*), 2.23 (s, 3H, CO*CH*₃), 1.39 (s, 3H, *CH*₃), 1.32 (s, 3H, *CH*₃) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (*C=O*), 143.0 (*CH=CH-COMe*), 133.6 (*CH=CH-COMe*), 109.5 (*CH*₃-*C-CH*₃), 74.3 (O-*CH*), 68.8 (O-*CH*₂), 36.8 (*CH*₂-*CH=CH*), 27.0 (*CH*₃), 26.9 (*CH*₃), 25.6 (*CH*₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 2985, 1700 cm⁻¹. **MS** m/z 207 (*M* + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₀H₁₆O₃ (184.23): Calculado C: 65.19, H: 8.75. Encontrado C: 65.22, H: 8.70.

Síntesis de 32c:



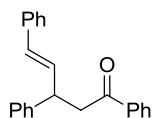
Seguendo el procedimiento general, empleando 636 mg de trifenilfosforanilidenacetaldehído, se obtuvieron 258 mg (80%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CHO), 6.79 (dt, $J = 15.6$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH-C=O}$), 6.13 (ddt, $J = 15.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH=CH-C=O), 4.21 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, O-CH), 4.04 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH_2), 3.54 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH_2), 2.53 (td, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 193.7 (CHO), 153.1 (CH=CH-CHO), 135.0 (CH=CH-CHO), 109.6 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 74.0 (O-CH), 68.8 (O- CH_2), 37.0 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 26.9 (CH_3), 25.5 (CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 2990, 1723 cm^{-1} . MS m/z 193 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.21): Calculado C: 63.51, H: 8.29. Encontrado C: 63.55, H: 8.32.

5.2. REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALQUENOS ELECTRODEFICIENTES ACTIVADAS POR TFAA

Procedimiento general: A una disolución del ácido borónico **24** (1.25 eq.) y la cetona α,β -insaturada **33** (1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (1.6 mL/mmol) se adicionó TFAA y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente o en un baño a 60°C durante 18 h. Tras dilución con CH_2Cl_2 , se adicionó una disolución de Na_2CO_3 saturado. Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato magnésico anhidro. Tras eliminación del desecante por filtración y del disolvente por evaporación a presión reducida se obtuvo un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ CH_2Cl_2 75:25).

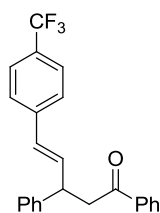
Síntesis de 34aa:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 26.6 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **24a** y 6 μL (0.043 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 42.7 mg (95%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.06-7.27 (m, 10H, H_{Ar}), 6.25-6.41 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.18-4.28 (m, 1H, CH-CH_2), 3.23-3.52 (m, 2H, CH-CH_2) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 198.3 (C=O), 143.4 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 133.2 (Ph-CH=CH), 132.7 (Ph-CH=CH), 130.2 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 44.6 (CH-CH_2), 44.0 (CH-CH_2) ppm. IR (CHCl_3) ν 3059, 3024, 2923, 1731, 1685, 1597, 1493, 1448, 1265 cm^{-1} . MS m/z 335 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis elemental de $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}$ (312.40): Calculado C: 88.43, H: 6.45. Encontrado C: 88.45, H: 6.42.

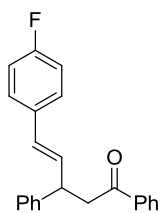
Síntesis de 34ab:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 38.9 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **24b** y 6 μ L (0.043 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 49.3 mg (90%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.96-8.04 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54-7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.40 (m, 9H, H_{Ar}), 6.39-6.53 (m, 2H, pCF₃Ph-CH=CH), 4.32-4.41 (m, 1H, CH-CH₂), 3.47-3.64 (m, 2H, CH-CH₂) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 198.2 (C=O), 143.4 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 137.3 (CH_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 132.8 (pCF₃Ph-CH=CH), 130.2 (pCF₃Ph-CH=CH), 128.8 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 127.9 (2 CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 126.3 (2 CH_{Ar}), 44.6 (CH-CH₂), 44.1 (CH-CH₂) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3059, 3028, 2924, 2854, 1685, 1493, 1448 cm^{-1} . **MS** m/z 403 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}$ (380.40): Calculado C: 75.78, H: 5.03. Encontrado C: 75.82, H: 4.95.

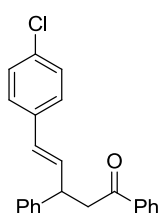
Síntesis de 34ac:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 29.9 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **24c** y 6 μ L (0.043 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 47.6 mg (90%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90-7.98 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.42-7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.34 (m, 7H, H_{Ar}), 6.88-6.99 (m, 2H, H_{Ar}), 6.25-6.41 (m, 2H, pFPh-CH=CH), 4.24-4.34 (m, 1H, CH-CH₂), 3.40-3.58 (m, 2H, CH-CH₂) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 198.2 (C=O), 163.8 (C-F), 143.4 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 132.5 (pFPh-CH=CH), 132.5 (C_{Ar}), 129.1 (pFPh-CH=CH), 128.9 (2 CH_{Ar}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 127.9 (2 CH_{Ar}), 127.8, ($\text{CH}_{\text{Ar}}=\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$) 115.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 115.3 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 44.6 (CH-CH₂), 44.1 (CH-CH₂) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3052, 3027, 2920, 2853, 1685, 1491, 1454 cm^{-1} . **MS** m/z 353 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FO}$ (330.39): Calculado C: 83.61, H: 5.80. Encontrado C: 83.68, H: 5.74.

Síntesis de 34ad:

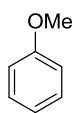


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 32.8 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **24d** y 6 μ L (0.043 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 42.4 mg (85%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55-7.65 (m, 1H, H_{Ar}), 7.45-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.41 (m, 9H, H_{Ar}), 6.32-6.49 (m, 2H, pClPh-CH=CH), 4.30-4.39 (m, 1H, CH-CH₂), 3.48-3.62 (m, 2H, CH-CH₂) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 198.2 (C=O), 143.2 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 135.9 (C-Cl), 133.5 (CH_{Ar}), 133.3 (pClPh-CH=CH), 133.0 (C_{Ar}), 129.1 (pClPh-CH=CH), 128.9 (2 CH_{Ar}), 128.8

(2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 44.6 (CH-CH₂), 44.1 (CH-CH₂) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3051, 3028, 2924, 2853, 1681, 1497, 1450 cm⁻¹. **MS** m/z 369 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₃H₁₉ClO (346.85): Calculado C: 79.64, H: 5.52. Encontrado C: 79.53, H: 5.59.

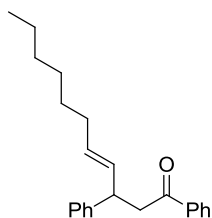
Síntesis de 34ae:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 25.6 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **24e** y 6 μ L (0.043 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 12.3 mg (25%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81-7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.51 (m, 1H, H_{Ar}), 7.31-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.27 (m, 4H, H_{Ar}), 7.11-7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 6.67-6.76 (m, 2H, H_{Ar}), 6.12-6.31 (m, 2H, pMeOPh-CH=CH), 4.13-4.26 (m, 1H, CH-CH₂), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.31-3.49 (m, 2H, CH-CH₂) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C=O), 159.1 (C_{Ar}-OMe), 143.7 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 130.6 (pMeOPh-CH=CH), 130.2 (C_{Ar}), 129.6 (pMeOPh-CH=CH), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 114.0 (2CH_{Ar}-C_{Ar}-OMe), 55.4 (O-CH₃), 44.8 (CH-CH₂), 44.2 (CH-CH₂) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3054, 3031, 2919, 2853, 1674, 1503, 1445 cm⁻¹. **MS** m/z 365 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₄H₂₂O (342.16): Calculado C: 84.18, H: 6.48. Encontrado C: 84.15, H: 6.55.

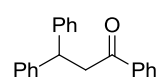
Síntesis de 34ai:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 28.1 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **24i** y 6 μ L (0.043 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 34.6 mg (75%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.93 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.08-7.15 (m, 1H, H_{Ar}), 5.54 (dd, J = 15.4, J = 7.1 Hz, 1H, CH=CH-CH), 5.35 (dt, J = 15.4, J = 6.7 Hz, 1H, CH=CH-CH₂), 3.93-4.05 (m, 1H, CH-CH₂), 3.19-3.39 (m, 2H, CH-CH₂), 1.80-1.97 (m, 2H, CH=CH-CH₂), 1.04-1.03 (m, 8H, 4CH₂), 0.78 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 198.8 (C=O), 144.3 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 133.1 (CH=CH-CH), 132.3 (CH_{Ar}), 131.3 (CH₂-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 44.9 (CH-CH₂), 44.0 (CH-CH₂), 32.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 1687, 1598, 1448 cm⁻¹. **MS** m/z 321 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₂₃H₂₈O (320.47): Calculado C: 86.20, H: 8.81. Encontrado C: 86.17, H: 8.84.

Síntesis de 34aj:

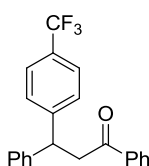


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 21.9 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **3a** y 20 μ L (0.144 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 30.9 mg (75%) de un

sólido blanco (p.f. 93-95°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.52 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14-7.24 (m, 8H, H_{Ar}), 7.05-7.14 (m, 2H, H_{Ar}), 4.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH-CH_2), 3.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH-CH_2) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 198.1 (C=O), 144.3 ($2C_{\text{Ar}}$), 137.2 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (4CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.0 (4CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 46.0 (CH-CH_2), 44.8 (CH-CH_2) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 2960, 2925, 2853, 1684, 1259, 1023 cm^{-1} . **MS** m/z 287 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}$ (286.37): Calculado C: 88.08, H: 6.34. Encontrado C: 88.05, H: 6.39.

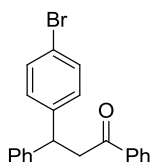
Síntesis de 34ak:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 34.2 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **3b** y 20 μL (0.144 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 25.6 mg (50%) de un sólido amarillo (p.f. 99-101°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87-8.00 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.62 (m, 12H, H_{Ar}), 4.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH-CH_2), 3.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH-CH_2) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 197.7 (C=O), 147.3 (C_{Ar}), 144.5 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 125.8 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CCF}_3$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CCF}_3$), 44.9 (CH-CH_2), 44.6 (CH-CH_2) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 2925, 2855, 1687, 1364, 1165 cm^{-1} . **MS** m/z 355 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}$ (354.36): Calculado C: 74.57, H: 4.84. Encontrado C: 74.50, H: 4.91.

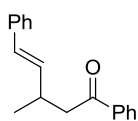
Síntesis de 34al:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.144 mmol) de **33a**, 36.1 mg (0.180 mmol) del ácido borónico **3e** y 20 μL (0.144 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 31.6 mg (60%) de un sólido amarillo (p.f. 106-108°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.60 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.49 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.09-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 4.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH-CH_2), 3.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH-CH_2) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 197.8 (C=O), 143.8 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 131.8 (2CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 120.4 ($C_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 45.5 (CH-CH_2), 44.7 (CH-CH_2) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 2923, 2852, 1689, 1491, 1452, 1260, 1078 cm^{-1} . **MS** m/z 388 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrO}$ (365.26): Calculado C: 69.05, H: 4.69. Encontrado C: 69.01, H: 4.75.

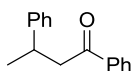
Síntesis de 34ba:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.205 mmol) de **33b**, 37.9 mg (0.256 mmol) del ácido borónico **24a** y 8 μ L (0.062 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 46.2 mg (90%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.92-8.03 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53-7.61 (m, 1H, H_{Ar}), 7.43-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.38 (m, 4H, H_{Ar}), 7.17-7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.24 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 2.95-3.20 (m, 3H, CH-CH₂), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 199.3 (C=O), 137.6 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 135.1 (Ph-CH=CH), 133.1 (CH_{Ar}), 128.7 (3 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 127.2 (Ph-CH=CH), 126.2 (2 CH_{Ar}), 45.7 (CH-CH₂), 33.3 (CH-CH₂), 20.4 (CH₃) ppm. IR (CHCl_3) ν 3059, 3027, 2964, 2925, 1684, 1449, 1003 cm^{-1} . MS m/z 273 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. Análisis elemental de C₁₈H₁₈O (250.33): Calculado C: 86.36, H: 7.25. Encontrado C: 86.41, H: 7.18.

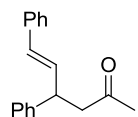
Síntesis de 34bj:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.205 mmol) de **33b**, 31.2 mg (0.256 mmol) del ácido borónico **3a** y 28 μ L (0.205 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 33.6 mg (73%) de un sólido amarillo (p.f. 72-74°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.96 (m, 2H, H_{Ar}), 7.47-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 7.12-7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 3.42-3.57 (m, 1H, CH-CH₂), 3.28 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, CH-CH₂), 3.18 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH-CH₂), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 199.2 (C=O), 146.8 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 128.7 (4 CH_{Ar}), 128.2 (2 CH_{Ar}), 127.0 (2 CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 47.2 (CH-CH₂), 35.8 (CH-CH₂), 22.0 (CH₃) ppm. IR (CHCl_3) ν 3061, 3029, 2964, 2922, 1684, 1450, 1272, 1205 cm^{-1} . MS m/z 247 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. Análisis elemental de C₁₆H₁₆O (224.30): Calculado C: 85.68, H: 7.19. Encontrado C: 85.74, H: 7.14.

Síntesis de 34ca:

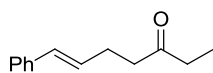


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.205 mmol) de **33c**, 37.9 mg (0.256 mmol) del ácido borónico **24a** y 8 μ L (0.062 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 38.5 mg (75%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.42 (m, 10H, H_{Ar}), 6.27-6.42 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.02-4.15 (m, 1H, CH-CH₂), 2.86-3.03 (m, 2H, CH-CH₂), 2.11 (s, 3H, CH₃) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 207.0 (C=O), 143.1 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 132.5 (Ph-CH=CH), 130.2 (Ph-CH=CH), 128.9 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 127.8 (2 CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.4 (2 CH_{Ar}), 49.6 (CH-CH₂), 44.1 (CH-CH₂), 30.9 (CH₃) ppm. IR (CHCl_3) ν 3029, 2925, 1714, 1601, 1494, 1451 cm^{-1} . MS m/z 273 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

Análisis elemental de C₁₈H₁₈O (250.33): Calculado C: 86.36, H: 7.25. Encontrado C: 86.40, H: 7.19.

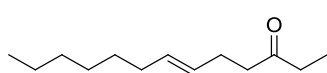
Síntesis de 34da:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.356 mmol) de **33d**, 65.9 mg (0.445 mmol) del ácido borónico **24a** y 15 μ L (0.107 mmol) de TFAA en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 40.2 mg (60%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.40 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.15-7.25 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.42 (d, J = 15.9 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.21 (dt, J = 15.9 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 2.56-2.66 (m, 2H, CH₂), 2.38-2.55 (m, 4H, 2CH₂), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 210.8 (C=O), 137.6 (C_{Ar}), 130.8 (Ph-CH=CH), 129.2 (Ph-CH=CH), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 41.9 (CH₂), 36.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 7.9 (CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3060, 3027, 2975, 2936, 1712, 1493, 1411, 1162 cm⁻¹. **MS** m/z 211 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₃H₁₆O (188.27): Calculado C: 82.94, H: 8.57. Encontrado C: 82.88, H: 8.64.

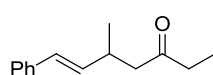
Síntesis de 34di:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.356 mmol) de **33d**, 69.4 mg (0.445 mmol) del ácido borónico **24i** y 15 μ L (0.107 mmol) de TFAA en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 39.8 mg (57%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.29-5.55 (m, 2H, CH=CH), 2.36-2.51 (m, 4H, CH₂-CO-CH₂), 2.18-2.31 (m, 2H, CH₂-CH=CH), 1.90-2.01 (m, 2H, CH₂-CH=CH), 1.17-1.39 (m, 8H, 4CH₂), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 211.3 (C=O), 131.8 (CH=CH), 128.5 (CH=CH), 42.5 (CH₂), 36.1 (CH₂), 32.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃), 8.0 (CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2975, 1714, 1490, 1410, 1160 cm⁻¹. **MS** m/z 219 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₃H₂₄O (196.33): Calculado C: 79.53, H: 12.32. Encontrado C: 79.50, H: 12.37.

Síntesis de 34ea:

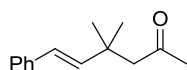


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.305 mmol) de **33e**, 56.5 mg (0.382 mmol) del ácido borónico **24a** y 13 μ L (0.091 mmol) de TFAA en 0.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 52.4 mg (85%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.40 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.17-7.26 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.21 (dd, J = 15.9 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 2.93 (h, J = 6.9 Hz, 1H, CH-CH₃), 2.37-2.61 (m, 4H, 2CH₂), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 210.4 (C=O), 137.6 (C_{Ar}), 134.8 (Ph-CH=CH), 128.6 (Ph-CH=CH), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}),

126.1 (2CH_{Ar}), 49.5 (CH₂), 36.7 (CH₂), 33.0 (CH), 20.3 (CH₃), 7.8 (CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3064, 3032, 2973, 2935, 2881, 1711, 1493 cm⁻¹. **MS** m/z 225 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₈O (202.29): Calculado C: 83.12, H: 8.97. Encontrado C: 83.10, H: 9.01.

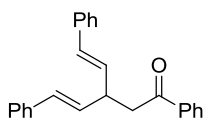
Síntesis de 34fa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.305 mmol) de **33f**, 56.5 mg (0.382 mmol) del ácido borónico **24a** y 13 μ L (0.091 mmol) de TFAA en 0.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 40.1 mg (65%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.11-7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.26 (s, 2H, Ph-CH=CH), 2.44 (s, 2H, CH₂), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 6H, 2CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 208.1 (C=O), 139.1 (Ph-CH=CH), 137.7 (C_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.3 (Ph-CH=CH), 126.4 (CH_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 55.7 (CH₂), 36.2 (CH₃-C-CH₃), 32.3 (CH₃), 27.6 (2CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3062, 3030, 2975, 2931, 2881, 1710, 1497 cm⁻¹. **MS** m/z 225 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₈O (202.29): Calculado C: 83.12, H: 8.97. Encontrado C: 83.11, H: 8.94.

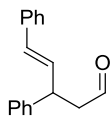
Síntesis de 34ga:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.128 mmol) de **33g**, 23.6 mg (0.160 mmol) del ácido borónico **24a** y 5 μ L (0.038 mmol) de TFAA en 0.2 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 34.6 mg (80%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85-7.95 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.45-7.52 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.35-7.42 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.11-7.30 (m, 10H, CH_{Ar}), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 2H, 2Ph-CH=CH), 6.21 (dd, J = 16.0, J = 7.3 Hz, 2H, 2Ph-CH=CH), 3.79 (q, J = 7.3 Hz, 1H, CH-CH₂), 3.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H, CH-CH₂) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 198.4 (C=O), 137.4 (2C_{Ar}), 133.2 (2Ph-CH=CH), 131.5 (CH_{Ar}), 130.7 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (4CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.4 (2Ph-CH=CH), 126.4 (4CH_{Ar}), 43.9 (CH₂-CH), 41.7 (CH₂-CH) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3060, 3024, 2920, 1732, 1684, 1590 cm⁻¹. **MS** m/z 361 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₅H₂₂O (338.44): Calculado C: 88.72, H: 6.55. Encontrado C: 88.59, H: 6.60.

Síntesis de 34ha:

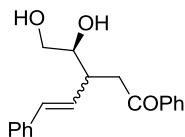


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.226 mmol) de **33h**, 41.9 mg (0.283 mmol) del ácido borónico **24a** y 31 μ L (0.226 mmol) de TFAA en 0.4 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 32.0 mg (60%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (t, J = 2.0 Hz, 1H, CHO), 7.06-7.58 (m, 10H, CH_{Ar}), 6.29-6.50 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.14 (c, J = 7.2 Hz, 1H, CH-CH₂), 2.95 (dt, J = 7.2 Hz, J = 2.0 Hz, 2H, CH-CH₂) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 201.4 (CH=O),

142.7 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 132.0 (Ph-CH=CH), 130.7 (CH_{Ar}), 129.0 ($2CH_{Ar}$), 128.7 ($2CH_{Ar}$), 127.7 ($2CH_{Ar}$), 127.6 (Ph-CH=CH), 127.1 (CH_{Ar}), 126.5 ($2CH_{Ar}$), 49.2 (CH-CH₂), 443.0 (CH-CH₂) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3061, 3028, 2924, 2855, 1723, 1600, 1493, 1452, 1027 cm⁻¹. **MS** m/z 259 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₁₇H₁₆O (236.31): Calculado C: 86.40, H: 6.82. Encontrado C: 86.41, H: 6.85.

Síntesis de 35aa:



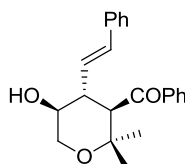
Seguendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.129 mmol) de **1a**, 23.8 mg (0.161 mmol) del ácido borónico **24a** y 5 μ L (0.039 mmol) de TFAA en 0.2 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 30.6 mg (80%) de un aceite amarillo (Mezcla de diastereómeros 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94-8.08 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.14-7.66 (m, 8H, CH_{Ar}), 6.48-6.68 (m, 1H, Ph-CH=CH), 6.00-6.27 (m, 1H, Ph-CH=CH), 4.71-4.81 (m, 1H, HO-CH₂-CH-OH isómero A), 4.52-4.63 (m, 1H, HO-CH₂-CH-OH isómero B), 4.28-4.40 (m, 1H, HO-CH₂-CH-OH), 4.04-4.16 (m, 1H, HO-CH₂-CH-OH), 3.38-3.59 (m, 1H, CH-CH₂-CO), 3.09-3.33 (m, 2H, CH-CH₂-CO) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 198.6 (C=O), 198.6 (C=O), 137.3 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 133.3 (Ph-CH=CH), 133.2 (Ph-CH=CH), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 ($2CH_{Ar}$), 128.7 ($2CH_{Ar}$), 128.6 ($2CH_{Ar}$), 128.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.8 ($2CH_{Ar}$), 127.7 ($2CH_{Ar}$), 127.5 ($2CH_{Ar}$), 127.3 ($2CH_{Ar}$), 126.5 ($2CH_{Ar}$), 126.4 (Ph-CH=CH), 126.0 (Ph-CH=CH), 78.9 (CH-OH), 78.8 (CH-OH), 69.6 (CH₂-OH), 68.6 (CH₂-OH), 45.3 (CH-CH₂-C=O), 42.7 (CH-CH₂-C=O), 40.4 (CH-CH₂-C=O), 40.2 (CH-CH₂-C=O) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3521, 3511, 3060, 3029, 2920, 1711, 1532 cm⁻¹. **MS** m/z 297 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₉H₂₀O₃ (296.36): Calculado C: 77.0, H: 6.80. Encontrado C: 77.06, H: 6.72.

5.3. SÍNTESIS DE LOS TETRAHIDROPIRANOS 36

Procedimiento general: A una disolución del ácido borónico **24** (1.25 eq.) y la cetona α,β -insaturada **1** (1 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (1.7 mL/mmol) se adicionó TFAA (3 eq.) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Transcurrido este tiempo se adicionó una disolución saturada de Na₂CO₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido fue primero percolado en gel de sílice empleando como mezcla de disolventes Hexano/AcOEt 6:4 lo que permite obtener los productos impuros. Una cromatografía posterior empleando pentano/Et₂O 1:1 permite obtener los productos **36** puros.

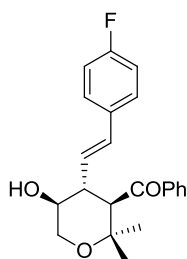
Síntesis de 36aa:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.172 mmol) de **1a**, 31.8 mg (0.215 mmol) del ácido borónico **24a** y 72 μ L (0.516 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 46.3 mg (80%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$ -31.1 (c 0.84, CH₂Cl₂).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.12-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.75 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 3.94 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, OCH_2), 3.79 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.66-3.75 (m, 1H, CH-OH), 3.60 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2), 2.93-3.01 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 1.88 (s ancho, 1H, OH), 1.39 (s, 3H, CH_3) 1.16 (s, 3H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2 (C=O), 138.9 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 135.6 (Ph-CH=CH), 133.3 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.2 (Ph-CH=CH), 126.4 (2CH_{Ar}), 73.9 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 69.4 (CH-OH), 64.8 (O- CH_2), 55.4 (CH-COPh), 47.5 (CH-CH=CH-Ph), 30.7 (CH_3), 19.7 (CH_3) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3433, 1675, 1450 cm^{-1} . **MS** m/z 359 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. **Análisis elemental** de $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (336.42): Calculado C: 78.54, H: 7.19. Encontrado C: 78.73, H: 7.31.

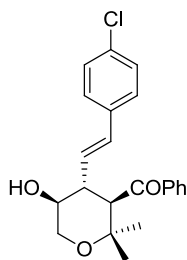
Síntesis de 36ac:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.172 mmol) de **1a**, 35.7 mg (0.215 mmol) del ácido borónico **24c** y 72 μL (0.516 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 51.8 mg (85%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -40.2 (c 1.10, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.05-7.11 (m, 2H, H_{Ar}), 6.87 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 5.65 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 3.93 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, OCH_2), 3.78 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.66-3.73 (m, 1H, CH-OH), 3.59 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2), 2.90-2.99 (m, 1H, CH-CH=CH-pFPh), 1.90 (s ancho, 1H, OH), 1.38 (s, 3H, CH_3) 1.16 (s, 3H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2 (C=O), 163.4 (C-F), 161.5 (C-F), 138.9 (C_{Ar}), 134.3 (pFPh-CH=CH), 133.4 (CH_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (pFPh-CH=CH), 127.1 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 115.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 115.4 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 74.0 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 69.4 (CH-OH), 64.8 (O- CH_2), 55.5 (CH-COPh), 47.6 (CH-CH=CH-pFPh), 30.8 (CH_3), 19.7 (CH_3) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3435, 1670, 1455 cm^{-1} . **MS** m/z 377 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. **Análisis elemental** de $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_3$ (354.41): Calculado C: 74.56, H: 6.54. Encontrado C: 74.34, H: 6.46.

Síntesis de 36ad:

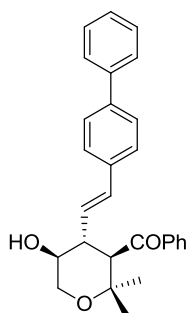


Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.172 mmol) de **1a**, 39.2 mg (0.215 mmol) del ácido borónico **24d** y 72 μL (0.516 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 47.8 mg (75%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -26.0 (c 0.38, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.49 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 5.72 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 3.93 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, OCH_2), 3.77 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.67-3.74 (m, 1H, CH-OH), 3.59 (t, $J =$

11.2 Hz, 1H, OCH_2), 2.91-3.00 (m, 1H, CH-CH=CH-pClPh), 1.83 (s ancho, 1H, OH), 1.38 (s, 3H, CH_3) 1.16 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2 (C=O), 138.8 (C_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 134.2 (pClPh-CH=CH), 133.5 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 133.4 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.1 (pClPh-CH=CH), 127.6 (2CH_{Ar}), 73.9 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 69.4 (CH-OH), 64.8 (O-CH_2), 55.5 (CH-COPh), 47.6 (CH-CH=CH-pClPh), 30.7 (CH_3), 19.8 (CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3430, 1675, 1450 cm^{-1} . MS m/z 393 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. **Análisis elemental** de $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$ (370.87): Calculado C: 71.25, H: 6.25. Encontrado C: 71.32, H: 6.39.

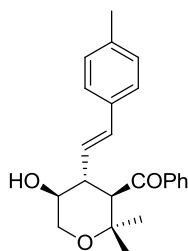
Síntesis de 36aj:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.172 mmol) de **1a**, 48.2 mg (0.215 mmol) del ácido borónico **24j** y 72 μL (0.516 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 49.7 mg (70%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6.4 (c 1.32, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88-7.95 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.57 (m, 3H, H_{Ar}), 7.37-7.49 (m, 6H, H_{Ar}), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.60 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, BiPh-CH=CH), 5.80 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, BiPh-CH=CH), 3.95 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, OCH_2), 3.81 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.70-3.77 (m, 1H, CH-OH), 3.61 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH_2), 2.94-3.05 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 1.91 (s ancho, 1H, OH), 1.40 (s, 3H, CH_3) 1.17 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2 (C=O), 140.7 (C_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.1 (BiPh-CH=CH), 133.3 (CH_{Ar}), 128.9 (4CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.3 (BiPh-CH=CH), 127.2 (2CH_{Ar}), 127.0 (2CH_{Ar}), 126.9 (2CH_{Ar}), 74.0 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 69.5 (CH-OH), 64.9 (O-CH_2), 55.6 (CH-COPh), 47.8 (CH-CH=CH-BiPh), 30.8 (CH_3), 19.9 (CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3435, 1675, 1455 cm^{-1} . MS m/z 435 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. **Análisis elemental** de $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (412.52): Calculado C: 81.52, H: 6.84. Encontrado C: 81.75, H: 6.72.

Síntesis de 36ak:

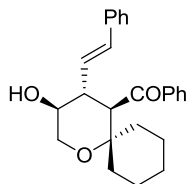


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.172 mmol) de **1a**, 34.8 mg (0.215 mmol) del ácido borónico **24k** y 72 μL (0.516 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 42.2 mg (70%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -24.5 (c 0.60, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97-7.07 (m, 4H, H_{Ar}), 6.52 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.69 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 3.94 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, OCH_2), 3.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.66-3.73 (m, 1H, CH-OH), 3.59 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH_2), 2.89-3.00 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 2.26 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 2.04 (s ancho, 1H, OH), 1.38 (s, 3H, CH_3) 1.16 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2 (C=O), 138.9 (C_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 135.4 (pMePh-CH=CH), 133.7 (C_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 126.1 (pMePh-CH=CH), 74.1 ($\text{CH}_3\text{-C-CH}_3$), 69.4 (CH-OH), 64.8 (O-CH_2), 55.5 (CH-COPh), 47.6 (CH-CH=CH-pMePh), 30.8

(CH₃), 21.3 (C_{Ar}-CH₃), 19.8 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3433, 1675, 1450 cm⁻¹. **MS** m/z 373 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₃H₂₆O₃ (350.45): Calculado C: 78.83, H: 7.48. Encontrado C: 79.02, H: 7.56.

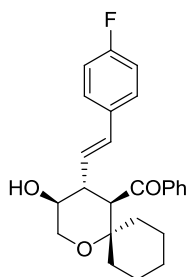
Síntesis de 36ca:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.147 mmol) de **1c**, 27.2 mg (0.184 mmol) del ácido borónico **24a** y 61 μ L (0.441 mmol) de TFAA en 0.2 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 41.5 mg (75%) de un sólido blanco. (p.f. 121-123°C) $[\alpha]_D^{20}$ -35.7 (c 0.93, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.93 (m, 2H, **H**_{Ar}), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H, **H**_{Ar}), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **H**_{Ar}), 7.10-7.23 (m, 5H, **H**_{Ar}), 6.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.73 (dd, J = 15.8 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 3.94 (dd, J = 11.2 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, OCH₂), 3.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH-COPh), 3.68-3.77 (m, 1H, CH-OH), 3.50 (t, J = 11.2 Hz, 1H, OCH₂), 2.97-3.07 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 2.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H, CH₂), 1.90 (s ancho, 1H, OH), 0.80-1.80 (m, 9H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 200.2 (C=O), 139.2 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 135.4 (Ph-CH=CH), 133.2 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.5 (Ph-CH=CH), 126.4 (2CH_{Ar}), 74.7 (CH₂-C-CH₂), 70.0 (CH-OH), 63.6 (O-CH₂), 56.4 (CH-COPh), 46.9 (CH-CH=CH-Ph), 39.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.7 (CH₂), 21.5 (CH₂), 20.4 (CH₂) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3415, 1675 cm⁻¹. **MS** m/z 377 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₂₅H₂₈O₃ (376.49): Calculado C: 79.75, H: 7.50. Encontrado C: 79.85, H: 7.38.

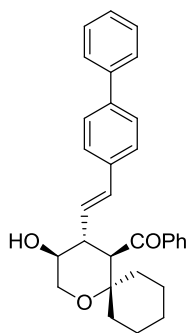
Síntesis de 36cc:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.147 mmol) de **1c**, 30.5 mg (0.184 mmol) del ácido borónico **24c** y 61 μ L (0.441 mmol) de TFAA en 0.2 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 43.5 mg (75%) de un sólido blanco. (p.f. 124-126°C) $[\alpha]_D^{20}$ -31.6 (c 0.94, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85-7.92 (m, 2H, **H**_{Ar}), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H, **H**_{Ar}), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H, **H**_{Ar}), 7.05-7.12 (m, 2H, **H**_{Ar}), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, **H**_{Ar}), 6.48 (d, J = 15.7 Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 5.63 (dd, J = 15.7 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 3.93 (dd, J = 11.1 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, OCH₂), 3.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH-COPh), 3.66-3.77 (m, 1H, CH-OH), 3.49 (t, J = 11.1 Hz, 1H, OCH₂), 2.94-3.05 (m, 1H, CH-CH=CH-pFPh), 2.34 (d, J = 14.1 Hz, 1H, CH₂), 1.89 (s ancho, 1H, OH), 0.93-1.78 (m, 9H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 200.3 (C=O), 163.4 (C-F), 161.5 (C-F), 139.2 (C_{Ar}), 134.1 (pFPh-CH=CH), 133.3 (CH_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (pFPh-CH=CH), 127.4 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 115.5 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 115.4 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 74.7 (CH₂-C-CH₃), 69.7 (CH-OH), 63.5 (O-CH₂), 56.3 (CH-COPh), 46.8 (CH-CH=CH-pFPh), 39.4 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 21.5 (CH₂), 20.4 (CH₂) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3410, 1675 cm⁻¹. **MS** m/z 395 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₂₅H₂₇FO₃ (394.48): Calculado C: 76.12, H: 6.90. Encontrado C: 76.04, H: 6.79.

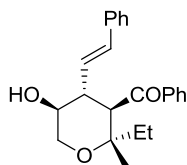
Síntesis de 36cj:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.147 mmol) de **1c**, 41.2 mg (0.184 mmol) del ácido borónico **24j** y 61 μ L (0.441 mmol) de TFAA en 0.2 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 49.9 mg (75%) de un sólido blanco. (p.f. 120-122°C) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18.2 (c 0.82, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88-7.95 (m, 2H, H_{Ar}), 7.50-7.55 (m, 3H, H_{Ar}), 7.37-7.47 (m, 6H, H_{Ar}), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.58 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, BiPh-CH=CH), 5.77 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, BiPh-CH=CH), 3.95 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, OCH₂), 3.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.70-3.80 (m, 1H, CH-OH), 3.51 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH₂), 3.00-3.10 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 2.45 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, CH₂), 1.92 (s ancho, 1H, OH), 0.96-1.75 (m, 9H, CH₂) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 200.2 (C=O), 140.7 (C_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 135.0 (BiPh-CH=CH), 133.3 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (BiPh-CH=CH), 127.2 (2CH_{Ar}), 127.0 (2CH_{Ar}), 126.8 (2CH_{Ar}), 74.8 (CH₃-C-CH₃), 69.8 (CH-OH), 63.6 (O-CH₂), 56.3 (CH-COPh), 46.9 (CH-CH=CH-BiPh), 39.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.7 (CH₂), 21.5 (CH₂), 20.4 (CH₂) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3415, 1670 cm^{-1} . **MS** m/z 453 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (452.58): Calculado C: 82.27, H: 7.13. Encontrado C: 82.44, H: 7.14.

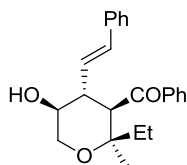
Síntesis de 36oa (diastereómero mayoritario):



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.162 mmol) de **1o**, 30.0 mg (0.203 mmol) del ácido borónico **24a** y 68 μ L (0.486 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 45.4 mg (80%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -21.4 (c 1.01, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.83-7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.09-7.21 (m, 4H, H_{Ar}), 6.98-7.03 (m, 1H, H_{Ar}), 6.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.76 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 3.94 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, OCH₂), 3.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.65-3.72 (m, 1H, CH-OH), 3.56 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH₂), 2.94-3.04 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 2.04 (s ancho, 1H, OH), 1.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH₂-CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH₂-CH₃), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 200.6 (C=O), 139.2 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 135.5 (Ph-CH=CH), 133.2 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.4 (Ph-CH=CH), 126.4 (2CH_{Ar}), 75.9 (CH₃-C-CH₃), 69.4 (CH-OH), 64.5 (O-CH₂), 54.5 (CH-COPh), 47.8 (CH-CH=CH-Ph), 35.9 (CH₂), 17.4 (CH₃), 7.3 (CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3415, 1670 cm^{-1} . **MS** m/z 373 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (350.45): Calculado C: 78.83, H: 7.48. Encontrado C: 79.07, H: 7.60.

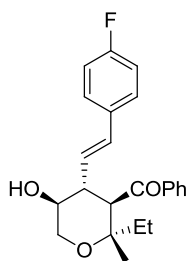
Síntesis de 360a (diastereómero minoritario):



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.162 mmol) de **1o**, 30.0 mg (0.203 mmol) del ácido borónico **24a** y 68 μ L (0.486 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 2.3 mg (4%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -12.4 (c 0.21, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83-7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 6.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.76 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 3.89 (dd, $J = 11.2$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, OCH₂), 3.85 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.65-3.78 (m, 1H, CH-OH), 3.41 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, OCH₂), 2.96-3.12 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 2.02 (s ancho, 1H, OH), 1.20-1.45 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3415, 1670 cm^{-1} . **MS** m/z 373 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (350.45): Calculado C: 78.83, H: 7.48. Encontrado C: 78.65, H: 7.66.

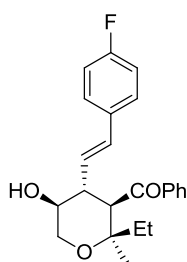
Síntesis de 360c (diastereómero mayoritario):



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.162 mmol) de **1o**, 33.7 mg (0.203 mmol) del ácido borónico **24c** y 68 μ L (0.486 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 38.8 mg (65%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58.1 (c 1.45, CH_2Cl_2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.02-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 6.87 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.48 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 5.66 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 3.93 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, OCH₂), 3.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.64-3.72 (m, 1H, CH-OH), 3.55 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH₂), 2.90-3.02 (m, 1H, CH-CH=CH-pFPh), 1.87 (s ancho, 1H, OH), 1.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH₂-CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH₂-CH₃), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 200.6 (C=O), 163.4 (C-F), 161.4 (C-F), 139.2 (C_{Ar}), 134.2 (pFPh-CH=CH), 133.2 (CH_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (pFPh-CH=CH), 127.2 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 115.5 (CH_{Ar} - C_{Ar} -F), 115.4 (CH_{Ar} - C_{Ar} -F), 76.0 (CH₃-C-CH₃), 69.6 (CH-OH), 64.6 (O-CH₂), 54.6 (CH-COPh), 47.9 (CH-CH=CH-pFPh), 36.1 (CH₂), 17.4 (CH₃), 7.4 (CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3432, 1675, 1455 cm^{-1} . **MS** m/z 391 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FO}_3$ (368.44): Calculado C: 74.98, H: 6.84. Encontrado C: 75.17, H: 6.86.

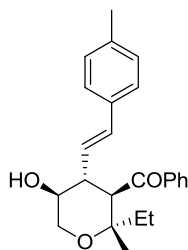
Síntesis de 360c (diastereómero minoritario):



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.162 mmol) de **1o**, 33.7 mg (0.203 mmol) del ácido borónico **24c** y 68 μ L (0.486 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 1.7 mg (3%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -37.8 (c 0.32, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.06-7.15 (m, 2H, H_{Ar}), 6.88 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.52 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 5.67 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 3.89 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, OCH₂), 3.84 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.66-3.77 (m, 1H, CH-OH), 3.40 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCH₂), 2.96-3.10 (m, 1H, CH-CH=CH-pFPh), 2.05 (s ancho, 1H, OH), 1.27-1.32 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3432, 1675, 1455 cm^{-1} . **MS** m/z 391 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FO}_3$ (368.44): Calculado C: 74.98, H: 6.84. Encontrado C: 74.77, H: 6.66.

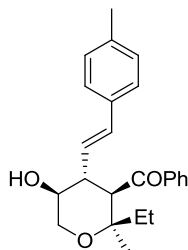
Síntesis de 36ok (diastereómero mayoritario):



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.162 mmol) de **1o**, 32.9 mg (0.203 mmol) del ácido borónico **24k** y 68 μL (0.486 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 44.3 mg (75%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -8.3 (c 0.24, CH_2Cl_2).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83-7.89 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97-7.04 (m, 4H, H_{Ar}), 6.51 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.70 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 3.94 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, OCH₂), 3.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.63-3.71 (m, 1H, CH-OH), 3.56 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H, OCH₂), 2.92-3.01 (m, 1H, CH-CH=CH-pMePh), 2.26 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃) 1.82 (s ancho, 1H, OH), 1.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH₂-CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH₂-CH₃), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 200.6 (C=O), 139.3 (C_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 135.3 (pMePh-CH=CH), 133.8 (C_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 126.2 (pMePh-CH=CH), 76.0 (CH₃-C-CH₃), 69.6 (CH-OH), 64.6 (O-CH₂), 54.7 (CH-COPh), 47.9 (CH-CH=CH-pMePh), 36.1 (CH₂), 21.1 (C_{Ar}-CH₃), 14.7 (CH₃), 7.3 (CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3435, 1670, 1450 cm^{-1} . **MS** m/z 387 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (364.48): Calculado C: 79.09, H: 7.74. Encontrado C: 79.18, H: 7.63.

Síntesis de 36ok (diastereómero minoritario):



Seguendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.162 mmol) de **1o**, 32.9 mg (0.203 mmol) del ácido borónico **24k** y 68 μL (0.486 mmol) de TFAA en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 2.2 mg (4%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -3.7 (c 0.60, CH_2Cl_2).

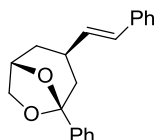
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.91 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.70 (dd, $J = 15.8$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 3.89 (dd, $J = 11.4$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, OCH₂), 3.84 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, CH-COPh), 3.66-3.75 (m, 1H, CH-OH), 3.41 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H, OCH₂), 2.99-3.07 (m, 1H, CH-CH=CH-pMePh), 2.26 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃) 2.00 (s ancho, 1H, OH), 1.35-1.41 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3435, 1670, 1450 cm^{-1} . **MS** m/z 387 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

Análisis elemental de $C_{24}H_{28}O_3$ (364.48): Calculado C: 79.09, H: 7.74. Encontrado C: 79.27, H: 7.66.

5.4. SÍNTESIS DE LOS BICICLOS 39

Procedimiento general: A una disolución del ácido borónico **24** (2 eq.) y el correspondiente compuesto α,β -insaturado **32** (1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL/mmol) se adicionó TFAA (3 eq.) y la mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo se adicionó una disolución saturada de Na_2CO_3 . Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas secaron sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/ $AcOEt$ 8:2).

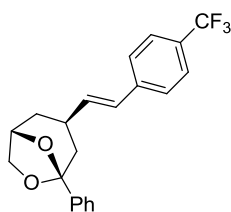
Síntesis de 39aa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 32.0 mg (0.13 mmol) de **32a**, 38.0 mg (0.26 mmol) del ácido borónico **24a** y 54 μL (0.39 mmol) de TFAA en 0.8 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 26.0 mg (69%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} +34.1$ (c 1.24, $CHCl_3$).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.34 (m, 8H, H_{Ar}), 6.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.04 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.70-4.74 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 4.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, O-CH₂), 3.96 (m, 1H, O-CH₂), 2.95 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 2.11 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 1.70-1.87 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 141.0 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 133.5 (Ph-CH=CH), 129.2 (Ph-CH=CH), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.2 (2 CH_{Ar}), 125.2 (2 CH_{Ar}), 107.7 (Ph-C), 75.0 (O-CH₂-CH-O), 69.5 (O-CH₂), 42.8 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 34.8 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 33.3 (Ph-CH=CH-CH) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3020, 2920, 2855, 1731, 1452, 1369 cm^{-1} . **MS** m/z 315 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de $C_{20}H_{20}O_2$ (292.37): Calculado C: 82.16, H: 6.89. Encontrado C: 82.13, H: 6.80.

Síntesis de 39ab:

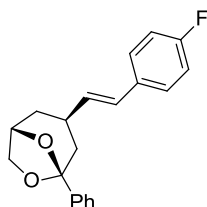


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 33.0 mg (0.12 mmol) de **32a**, 57.0 mg (0.27 mmol) del ácido borónico **24b** y 56 μL (0.40 mmol) de TFAA en 0.8 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 32.0 mg (67%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} +12.8$ (c 0.98, $CHCl_3$).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.55 (m, 4H, H_{Ar}), 7.16-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 6.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, pCF₃Ph-CH=CH), 6.15 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, pCF₃Ph-CH=CH), 4.70-4.79 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 4.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, O-CH₂), 3.97 (m, 1H, O-CH₂), 2.98 (m, 1H, pCF₃Ph-CH=CH-CH), 2.12 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 1.71-1.91 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 140.9 (2 C_{Ar}), 136.2 (pCF₃Ph-CH=CH), 128.5 (CH_{Ar}),

128.4 (2CH_{Ar}), 128.0 (p CF₃Ph-CH=CH), 126.4 (2CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar} pCF₃Ph), 125.6 (CH_{Ar} pCF₃Ph), 125.2 (2CH_{Ar}), 107.7 (Ph-C), 74.9 (O-CH₂-CH-O), 69.5 (O-CH₂), 42.6 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 34.6 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 33.4 (pCF₃Ph-CH=CH-CH) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3021, 2924, 2851, 1734, 1446, 1370 cm⁻¹. **MS** m/z 383 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₁₉F₃O₂ (360.37): Calculado C: 69.99, H: 5.31. Encontrado C: 70.06, H: 5.42.

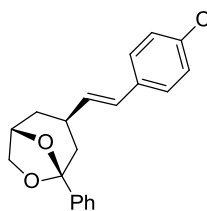
Síntesis de 39ac:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 31.0 mg (0.13 mmol) de **32a**, 42.0 mg (0.25 mmol) del ácido borónico **24c** y 52 μ L (0.38 mmol) de TFAA en 0.8 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 24.0 mg (61%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$ +24.5 (*c* 0.91, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.52 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.16-7.36 (m, 6H, *H*_{Ar}), 6.91 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 6.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 5.96 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, pFPh-CH=CH), 4.69-4.76 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 4.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, O-CH₂), 3.96 (m, 1H, O-CH₂), 2.92 (m, 1H, pFPh-CH=CH-CH), 2.10 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 1.69-1.88 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 141.0 (C_{Ar}), 133.2 (pFPh-CH=CH), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.0 (pFPh-CH=CH), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 125.2 (2CH_{Ar}), 115.7 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 115.4 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 107.7 (Ph-C), 75.0 (O-CH₂-CH-O), 69.5 (O-CH₂), 42.8 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 34.8 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 33.3 (pFPh-CH=CH-CH) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3022, 2924, 2857, 1731, 1451, 1367 cm⁻¹. **MS** m/z 333 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₁₉FO₂ (310.36): Calculado C: 77.40, H: 6.17. Encontrado C: 77.44, H: 6.06.

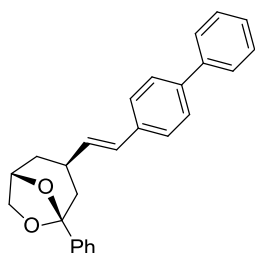
Síntesis de 39ad:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.12 mmol) de **32a**, 44.0 mg (0.24 mmol) del ácido borónico **24d** y 51 μ L (0.36 mmol) de TFAA en 0.7 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 26.0 mg (66%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$ +19.8 (*c* 0.88, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.54 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.14-7.36 (m, 7H, *H*_{Ar}), 6.31 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 6.02 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, pClPh-CH=CH), 4.68-4.76 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 4.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, O-CH₂), 3.96 (m, 1H, O-CH₂), 2.94 (m, 1H, pClPh-CH=CH-CH), 2.10 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 1.69-1.88 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 140.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 134.2 (pClPh-CH=CH), 132.9 (C_{Ar}-Cl), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.0 (pClPh-CH=CH), 127.4 (2CH_{Ar}), 125.2 (2CH_{Ar}), 107.7 (Ph-C), 74.9 (O-CH₂-CH-O), 69.5 (O-CH₂), 42.7 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 34.7 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 33.3 (pClPh-CH=CH-CH) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 2923, 2853, 1733, 1449, 1366 cm⁻¹. **MS** m/z 349 (M + Na)⁺. **Análisis elemental** de C₂₀H₁₉ClO₂ (326.82): Calculado C: 73.50, H: 5.86. Encontrado C: 73.59, H: 5.79.

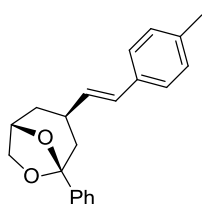
Síntesis de 39aj:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 27.0 mg (0.11 mmol) de **32a**, 49.0 mg (0.22 mmol) del ácido borónico **24j** y 46 μL (0.33 mmol) de TFAA en 0.6 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 24.0 mg (59%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.2$ (c 1.02, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.15-7.59 (m, 14H, H_{Ar}), 6.40 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, BiPh-CH=CH), 6.09 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, BiPh-CH=CH), 4.70-4.77 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 4.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, O-CH₂), 3.97 (m, 1H, O-CH₂), 2.96 (m, 1H, BiPh-CH=CH-CH), 2.13 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 1.71-1.91 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 141.0 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 133.6 (BiPh-CH=CH), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.5 (BiPh-CH=CH), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.4 (3CH_{Ar}), 127.0 (2CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 125.3 (2CH_{Ar}), 107.7 (Ph-C), 75.0 (O-CH₂-CH-O), 69.5 (O-CH₂), 42.8 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 34.8 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 33.4 (BiPh-CH=CH-CH) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3021, 3018, 2919, 2858, 1728, 1452, 1374 cm^{-1} . **MS** m/z 391 ($M + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (368.47): Calculado C: 84.75, H: 6.57. Encontrado C: 84.82, H: 6.62.

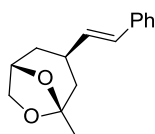
Síntesis de 39ak:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 33.0 mg (0.13 mmol) de **32a**, 43.0 mg (0.27 mmol) del ácido borónico **24k** y 56 μL (0.40 mmol) de TFAA en 0.8 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 26.0 mg (64%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.8$ (c 0.94, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.52 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13-7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.98 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 4.69-4.76 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 4.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, O-CH₂), 3.95 (m, 1H, O-CH₂), 2.93 (m, 1H, pMePh-CH=CH-CH), 2.25 (s, 3H, C_{Ar} -CH₃), 2.10 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 1.66-1.88 (m, 3H, CH₂-CH-CH₂-C-Ph) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 141.0 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 132.4 (pMePh-CH=CH), 129.4 (2CH_{Ar}), 129.0 (pMePh-CH=CH), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 125.2 (2CH_{Ar}), 107.7 (Ph-C), 75.0 (O-CH₂-CH-O), 69.5 (O-CH₂), 42.9 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 34.9 (CH₂-CH-CH₂-C-Ph), 33.3 (pMePh-CH=CH-CH), 21.3 (C_{Ar} -CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3020, 2920, 2854, 1730, 1452, 1369 cm^{-1} . **MS** m/z 329 ($M + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (306.40): Calculado C: 82.32, H: 7.24. Encontrado C: 82.38, H: 7.12.

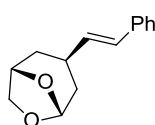
Síntesis de 39ba:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 29.0 mg (0.16 mmol) de **32b**, 66.0 mg (0.31 mmol) del organotrifluoroborato potásico **40a** y 65 μL (0.47 mmol) de TFAA en 0.9 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 26.0 mg (71%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.3$ (c 0.67, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06 -7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 6.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.98 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.49-4.58 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 3.78-3.90 (m, 2H, O-CH₂), 2.76 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.82 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Me), 1.58-1.70 (m, 1H, CH₂-CH-CH₂-C-Me), 1.43-1.55 (m, 2H, CH₂-CH-CH₂-C-Me), 1.41 (s, 3H, C-CH₃) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 137.5 (C_{Ar}), 133.7 (Ph-CH=CH), 129.0 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 107.0 (Me-C), 74.6 (O-CH₂-CH-O), 69.2 (O-CH₂), 42.0 (CH₂-CH-CH₂-C-Me), 34.8 (CH₂-CH-CH₂-C-Me), 33.0 (Ph-CH=CH-CH), 24.4 (C-CH₃) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3022, 2920, 2851, 1726 cm^{-1} . **MS** m/z 253 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (230.30): Calculado C: 78.23, H: 7.88. Encontrado C: 78.31, H: 7.95.

Síntesis de 39ca:



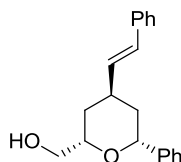
Seguendo el procedimiento general, a partir de 33.0 mg (0.19 mmol) de **32c**, 82.0 mg (0.39 mmol) del organotrifluoroborato potásico **40a** y 81 μL (0.58 mmol) de TFAA en 1.2 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 22.0 mg (52%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.3$ (c 0.54, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.06 -7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 6.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.98 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.51 (s, 1H, O-CH-O), 4.46-4.56 (m, 1H, O-CH₂-CH-O), 3.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, O-CH₂), 3.74 (m, 1H, O-CH₂), 2.77 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.39-2.01 (m, 4H, CH₂-CH-CH₂-C-Me) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 137.4 (C_{Ar}), 133.6 (Ph-CH=CH), 129.0 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 101.4 (O-CH-O), 73.3 (O-CH₂-CH-O), 68.5 (O-CH₂), 38.0 (CH₂-CH-CH₂-CH), 35.4 (CH₂-CH-CH₂-CH), 31.6 (Ph-CH=CH-CH) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3020, 2925, 2923, 2854, 1715 cm^{-1} . **MS** m/z 239 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (216.28): Calculado C: 77.75, H: 7.46. Encontrado C: 77.62, H: 7.30.

5.5. SÍNTESIS DE LOS TETRAHIDROPIRANOS 42

Procedimiento general: A una disolución del correspondiente biciclo **39** (1 eq.) en CH_2Cl_2 anhidro (28 mL/mmol) a -40°C se adicionaron gota a gota BF_3OEt_2 (2.5 eq.) y Et_3SiH (5.0 eq.). La reacción se agitó a t.a. durante la noche y se adicionó una disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 95:5).

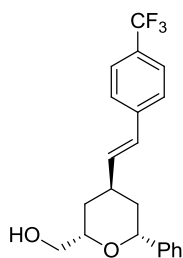
Síntesis de 42a:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 19.0 mg (0.07 mmol) de **39aa**, 20.0 μL (0.16 mmol) de BF_3OEt_2 y 52 μL (0.32 mmol) de Et_3SiH en 1.8 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 15.0 mg (81%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.13-7.39 (m, 10H, H_{Ar}), 6.40-6.54 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.66 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 3.88-3.99 (m, 1H, O-CH-CH₂-OH), 3.61 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, CH₂-OH), 3.54 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH₂-OH), 2.88-2.96 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.85-1.92 (m, 2H, CH₂-CH-Ph), 1.76 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂OH), 1.64 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂OH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 143.0 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 132.4 (Ph-CH=CH), 130.9 (Ph-CH=CH), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 75.1 (O-CH-Ph), 74.0 (CH-CH₂-OH), 66.6 (CH₂-OH), 38.7 (CH₂-CH-Ph), 34.2 (Ph-CH=CH-CH), 31.6 (CH₂-CH-CH₂OH) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3410, 3014, 2924, 2850, 1719, 1490, 1263 cm^{-1} . **MS** m/z 317 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (294.39): Calculado C: 81.60, H: 7.53. Encontrado C: 81.71, H: 7.44.

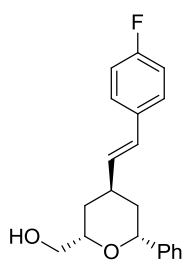
Síntesis de 42b:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 16.0 mg (0.04 mmol) de **39ab**, 14 μL (0.11 mmol) de BF_3OEt_2 y 37 μL (0.22 mmol) de Et_3SiH en 1.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 12.0 mg (71%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar} , pCF₃Ph), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar} , pCF₃Ph), 7.15-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 6.59 (dd, $J = 16.1$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, pCF₃Ph-CH=CH), 6.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, pCF₃Ph-CH=CH), 4.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 3.86-3.97 (m, 1H, O-CH-CH₂-OH), 3.62 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, CH₂-OH), 3.55 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH₂-OH), 2.89-3.00 (m, 1H, pCF₃Ph-CH=CH-CH), 1.86-1.95 (m, 2H, CH₂-CH-Ph), 1.78 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 11.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂OH), 1.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, CH₂-CH-CH₂OH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 142.8 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 135.3 (pCF₃Ph-CH=CH), 129.8 (pCF₃Ph-CH=CH), 129.2 (C_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar} pCF₃Ph), 125.7 (CH_{Ar} pCF₃Ph), 125.6 (CH_{Ar} pCF₃Ph), 75.1 (O-CH-Ph), 74.1 (CH-CH₂-OH), 66.6 (CH₂-OH), 38.4 (CH₂-CH-Ph), 34.3 (Ph-CH=CH-CH), 31.4 (CH₂-CH-CH₂OH) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3408, 2924, 2852, 1716, 1491 cm^{-1} . **MS** m/z 385 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2$ (362.39): Calculado C: 69.60, H: 5.84. Encontrado C: 69.72, H: 5.73.

Síntesis de 42c:

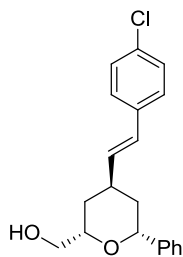


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 27.0 mg (0.09 mmol) de **39ac**, 26.0 μL (0.21 mmol) de BF_3OEt_2 y 70 μL (0.43 mmol) de Et_3SiH en 2.4 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 19.0 mg (71%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.15-7.36 (m, 7H, H_{Ar}), 6.96 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar} pFPh), 6.33-6.48 (m, 2H, pFPh-CH=CH), 4.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 3.86-3.97 (m, 1H, O-CH-CH₂-OH), 3.61 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH₂-OH), 3.54 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH₂-OH), 2.86-2.94 (m, 1H, pFPh-CH=CH-CH), 1.84-1.92 (m, 2H, CH₂-CH-Ph), 1.75 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 12.0$

Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$), 1.62 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160.7 ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$), 164.0 ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$), 142.9 (pFPh-CH=CH), 133.7 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 132.2 (pFPh-CH=CH), 129.7 (CH_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 115.8 ($\text{CH}_{\text{Ar-C}_{\text{Ar-F}}}$), 115.5 ($\text{CH}_{\text{Ar-C}_{\text{Ar-F}}}$), 75.1 (O-CH-Ph), 74.0 (CH-CH₂-OH), 66.6 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 38.6 ($\text{CH}_2\text{-CH-Ph}$), 34.2 (pFPh-CH=CH-CH), 31.6 ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3409, 3014, 2923, 2850, 1717, 1488, 1260 cm^{-1} . MS m/z 335 ($\text{M} + \text{Na}^+$). Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_2$ (312.38): Calculado C: 76.90, H: 6.78. Encontrado C: 76.81, H: 6.90.

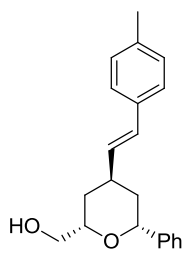
Síntesis de 42d:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 21.0 mg (0.06 mmol) de **39ad**, 20.0 μL (0.16 mmol) de BF_3OEt_2 y 52 μL (0.32 mmol) de Et_3SiH en 1.8 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 16.0 mg (77%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.04-7.36 (m, 9H, H_{Ar}), 6.35-6.52 (m, 2H, pClPh-CH=CH), 4.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 3.85-4.02 (m, 1H, O-CH-CH₂-OH), 3.48-3.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2.86-2.96 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.85-1.92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH-Ph}$), 1.76 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 12.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$), 1.63 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 142.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 133.1 (pClPh-CH=CH), 129.7 (pClPh-CH=CH), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 127.4 (2CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 75.1 (O-CH-Ph), 74.0 (CH-CH₂-OH), 66.6 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 38.5 ($\text{CH}_2\text{-CH-Ph}$), 34.2 (Ph-CH=CH-CH), 31.5 ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3408, 2924, 2853, 1717, 1492, 1262 cm^{-1} . MS m/z 351 ($\text{M} + \text{Na}^+$). Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$ (328.83): Calculado C: 73.05, H: 6.44. Encontrado C: 72.91, H: 6.56.

Síntesis de 42e:

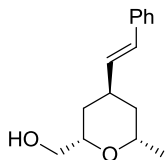


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 21.0 mg (0.07 mmol) de **39ak**, 22.0 μL (0.17 mmol) de BF_3OEt_2 y 56 μL (0.35 mmol) de Et_3SiH en 2.0 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 16.0 mg (77%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.03-7.34 (m, 9H, H_{Ar}), 6.40-6.45 (m, 2H, pMePh-CH=CH), 4.66 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, O-CH-Ph), 3.88-3.99 (m, 1H, O-CH-CH₂-OH), 3.61 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.54 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2.88-2.94 (m, 1H, pMePh-CH=CH-CH), 2.28 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$), 1.84-1.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH-Ph}$), 1.75 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$), 1.63 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 143.0 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 131.3 (pMePh-CH=CH), 130.7 (pMePh-CH=CH), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 126.0 (2CH_{Ar}), 75.1 (O-CH-Ph), 74.0 (CH-CH₂-OH), 66.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 38.7 ($\text{CH}_2\text{-CH-Ph}$), 34.2 (pMePh-CH=CH-CH), 31.7 ($\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{OH}$), 21.3 ($\text{C}_{\text{Ar-CH}_3}$) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3412, 3015, 2923, 2850, 1719, 1493, 1267 cm^{-1} .

MS m/z 331 ($M + Na$)⁺. **Análisis elemental** de C₂₁H₂₄O₂ (308.41): Calculado C: 81.78, H: 7.84. Encontrado C: 81.88, H: 7.71.

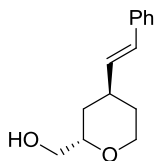
Síntesis de 42f:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 21.0 mg (0.09 mmol) de **39ba**, 27 μ L (0.23 mmol) de BF₃OEt₂ y 72 μ L (0.45 mmol) de Et₃SiH en 2.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 14.0 mg (66%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.07-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 6.26-6.45 (m, 2H, Ph-CH=CH), 3.70-3.81 (m, 2H, Me-CH-O-CH-CH₂-OH), 3.53 (dd, J = 11.3 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, CH₂-OH), 3.44 (dd, J = 11.3 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CH₂-OH), 2.70-2.84 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.46-1.70 (m, 4H, CH₂-CH-O-CH-CH₂), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 3H, CH-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 137.6 (C_{Ar}), 132.9 (Ph-CH=CH), 130.4 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 73.4 (CH-CH₂-OH), 69.0 (O-CH-Me), 66.6 (CH₂-OH), 38.3 (CH₂-CH-Me), 34.0 (Ph-CH=CH-CH), 31.7 (CH₂-CH-CH₂OH), 22.3 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3409, 3017, 2927, 2847, 1719, 1488 cm⁻¹. **MS** m/z 255 ($M + Na$)⁺. **Análisis elemental** de C₁₅H₂₀O₂ (232.32): Calculado C: 77.55, H: 8.68. Encontrado C: 77.68, H: 8.51.

Síntesis de 42g:



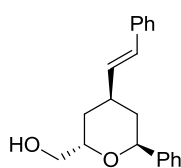
Siguiendo el procedimiento general, a partir de 12.0 mg (0.06 mmol) de **39ca**, 17 μ L (0.14 mmol) de BF₃OEt₂ y 45 μ L (0.28 mmol) de Et₃SiH en 1.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 7.0 mg (77%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.09-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 6.29-6.42 (m, 2H, Ph-CH=CH), 3.60-3.80 (m, 3H, CH₂-O-CH-CH₂-OH), 3.48-3.58 (m, 2H, CH₂-OH), 2.69-2.76 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.83-2.00 (m, 2H, CH₂-CH-O-CH-CH₂), 1.52-1.73 (m, 2H, CH₂-CH-O-CH-CH₂) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 137.6 (C_{Ar}), 132.6 (Ph-CH=CH), 130.4 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 73.3 (CH-CH₂-OH), 65.8 (CH₂-OH), 63.4 (O-CH₂-CH₂), 33.4 (Ph-CH=CH-CH), 32.3 (CH₂-CH₂-O), 31.0 (CH₂-CH-CH₂OH) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3415, 3005, 2932, 2852, 1721 cm⁻¹. **MS** m/z 241 ($M + Na$)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₈O₂ (218.29): Calculado C: 77.03, H: 8.31. Encontrado C: 77.14, H: 8.42.

5.6. SÍNTESIS DE LOS TETRAHIDROPIRANOS 43

Procedimiento general: A una disolución del correspondiente biciclo **39** (1 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL/mmol) a 0°C se adicionó gota a gota DIBALH (1.5 M en tolueno, 8.0 eq). La reacción se agitó a t.a. durante la noche y se adicionó una disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (5 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/AcOEt, 95:5).

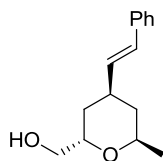
Síntesis de 43a:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 18.0 mg (0.06 mmol) de **39aa** y 0.33 mL (0.49 mmol) de DIBALH (1.5 M en tolueno) en 2.0 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 12.0 mg (63%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.08-7.37 (m, 10H, *H*_{Ar}), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.00 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.64 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, O-CH-Ph), 4.18-4.28 (m, 1H, O-CH-CH₂-OH), 4.13 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH₂-OH), 3.49 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH₂-OH), 2.53-2.68 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.93 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH₂-CH-Ph), 1.71-1.82 (m, 2H, CH₂-CH-CH₂OH), 1.41-1.56 (m, 1H, CH₂-CH-Ph) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 142.7 (*C*_{Ar}), 137.4 (*C*_{Ar}), 134.0 (Ph-CH=CH), 129.0 (Ph-CH=CH), 128.7 (2*CH*_{Ar}), 128.6 (2*CH*_{Ar}), 127.8 (*CH*_{Ar}), 127.4 (*CH*_{Ar}), 126.2 (2*CH*_{Ar}), 126.1 (2*CH*_{Ar}), 73.9 (CH-CH₂-OH), 72.0 (O-CH-Ph), 61.1 (CH₂-OH), 40.0 (CH₂-CH-Ph), 34.8 (Ph-CH=CH-CH), 31.5 (CH₂-CH-CH₂OH) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 3409, 3014, 2924, 2849, 1719, 1490, 1263 cm⁻¹. MS *m/z* 317 (M + Na)⁺. Análisis elemental de C₂₀H₂₂O₂ (294.39): Calculado C: 81.60, H: 7.53. Encontrado C: 81.72, H: 7.41.

Síntesis de 43f:



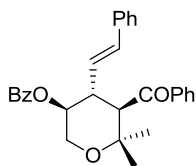
Siguiendo el procedimiento general, a partir de 23.0 mg (0.10 mmol) de **39b** y 0.53 mL (0.80 mmol) de DIBALH (1.5 M en tolueno) en 3.0 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 15.0 mg (65%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.38 (m, 5H, *H*_{Ar}), 6.37 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.06 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.07-4.12 (m, 1H, Me-CH-O), 4.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, O-CH-CH₂-OH), 3.74-3.86 (m, 1H, CH₂-OH), 3.46 (dm, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH₂-OH), 2.40-2.56 (m, 1H, Ph-CH=CH-CH), 1.76 (dm, *J* = 13.3 Hz, 2H, CH₂-CH-O-CH-CH₂), 1.68 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H, CH₂-CH-O-CH-CH₂), 1.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.5 (*C*_{Ar}), 134.4 (Ph-CH=CH), 128.7 (Ph-CH=CH), 128.7 (2*CH*_{Ar}), 127.4 (*CH*_{Ar}), 126.2 (2*CH*_{Ar}), 73.3 (CH-CH₂-OH), 65.5 (O-CH-Me), 61.1 (CH₂-OH), 39.6 (CH₂-CH-Me), 34.4 (Ph-CH=CH-CH), 31.4 (CH₂-CH-CH₂OH), 22.3 (CH-CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 3409, 3017, 2927, 2847, 1719, 1488 cm⁻¹. MS *m/z* 255 (M + Na)⁺. Análisis elemental de C₁₅H₂₀O₂ (232.32): Calculado C: 77.55, H: 8.68. Encontrado C: 77.66, H: 8.51.

5.7. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS BENZOILADOS

Procedimiento general: A una disolución del compuesto **36** ó **42** (1 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (60 mL/mmol) se adicionaron el cloruro de benzoilo (1.2 eq.), Et₃N (1 eq.) y DMAP (0.1 eq.). La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La disolución resultante se filtró a través de celita y el filtrado fue concentrado a vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (Hexano/AcOEt, 8:2).

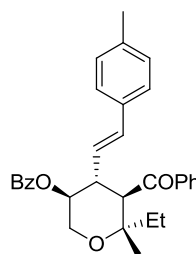
Síntesis de 37aa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.119 mmol) de **36aa**, 16 μ L (0.143 mmol) de cloruro de bonzoilo, 1.4 mg (0.012 mmol) de DMAP y 16 μ L (0.119 mmol) de Et₃N en 7 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 48.2 mg (92%) de un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$ -138.6 (*c* 0.66, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95-8.00 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.87-7.94 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.48-7.57 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.06-7.15 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.98-7.04 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.45 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.78 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.24 (td, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH-OBz), 4.05 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, O-CH₂), 3.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH-COPh), 3.73 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.32-3.42 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 199.9 (C=O), 166.1 (O-C=O), 138.8 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 134.4 (Ph-CH=CH), 133.4 (CH_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.3 (Ph-CH=CH), 126.4 (2CH_{Ar}), 74.0 (CH₃-C-CH₃), 71.3 (CH-OBz), 62.2 (O-CH₂), 55.8 (CH-COPh), 44.3 (CH-CH=CH-Ph), 30.7 (CH₃), 19.7 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 1715, 1675 cm⁻¹. **MS** *m/z* 441 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₂₉H₂₈O₄ (440.53): Calculado C: 79.07, H: 6.41. Encontrado C: 79.28, H: 6.53.

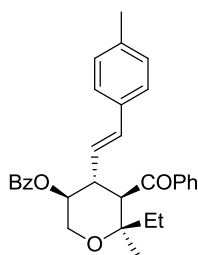
Síntesis de 37ok (diastereómero mayoritario):



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 40.0 mg (0.110 mmol) de **36ok**, 15 μ L (0.132 mmol) de cloruro de bonzoilo, 1.3 mg (0.011 mmol) de DMAP y 15 μ L (0.110 mmol) de Et₃N en 6.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 45.2 mg (88%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20}$ -79.0 (*c* 0.69, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.93-8.00 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.85-7.92 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, *H*_{Ar}), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.11-7.21 (m, 1H, *H*_{Ar}), 6.90 (s, 2H, *H*_{Ar}), 6.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.73 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.21 (td, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH-OBz), 4.04 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, O-CH₂), 3.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH-COPh), 3.68 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, OCH₂), 3.31-3.42 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 2.20 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 1.43 (s, 3H, C-CH₃), 1.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 200.4 (C=O), 166.1 (O-C=O), 139.2 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 134.2 (Ph-CH=CH), 134.1 (Ph-CH=CH), 133.2 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 75.9 (CH₃-C-CH₃), 71.4 (CH-OBz), 62.1 (O-CH₂), 54.8 (CH-COPh), 44.7 (CH-CH=CH-Ph), 36.0 (CH₂), 21.2 (C_{Ar}-CH₃), 17.6 (CH₃), 7.4 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 1715, 1675 cm⁻¹. **MS** *m/z* 469 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₃₁H₃₂O₄ (468.58): Calculado C: 79.46, H: 6.88. Encontrado C: 79.60, H: 6.99.

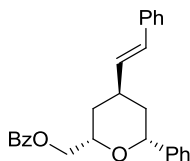
Síntesis de 37ok (diastereómero minoritario):



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 2.0 mg (0.0055 mmol) de **36ok**, 1 μ L (0.0066 mmol) de cloruro de bonzoilo, 1.0 mg (0.008 mmol) de DMAP y 1 μ L (0.0055 mmol) de Et₃N en 0.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 2.2 mg (85%) de un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20}$ -60.7 (*c* 0.15, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.93-8.00 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.88-7.93 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.33-7.57 (m, 8H, *H*_{Ar}), 6.92 (s, 2H, *H*_{Ar}), 6.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.74 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, pMePh-CH=CH), 5.24 (td, *J* = 10.8 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH-OBz), 4.00 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, O-CH₂), 3.99 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH-COPh), 3.53 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂), 3.36-3.49 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 2.20 (s, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.32-1.38 (m, 2H, CH₂-CH₃), 1.11 (s, 3H, C-CH₃), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 1715, 1675 cm⁻¹. **MS** *m/z* 469 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₃₁H₃₂O₄ (468.58): Calculado C: 79.46, H: 6.88. Encontrado C: 79.32, H: 6.96.

Síntesis de 44a:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 9.8 mg (0.033 mmol) de **42a**, 4 μ L (0.04 mmol) de cloruro de bonzoilo, 0.4 mg (0.003 mmol) de DMAP y 5 μ L (0.033 mmol) de Et₃N en 2 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 11.5 mg (87%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.06 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.08-7.52 (m, 13H, *H*_{Ar}), 6.43-6.56 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.70 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, Ph-CH), 4.29-4.43 (m, 2H, CH₂-OBz), 4.12-4.23 (m, 1H, CH-CH₂-OBz), 2.91-3.00 (m, 1H, CH-CH=CH-Ph), 1.80-1.95 (m, 4H, CH₂-CH-CH₂) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (O-C=O), 143.0 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 133.2 (Ph-CH=CH), 131.0 (Ph-CH=CH), 130.4 (C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 126.0 (2CH_{Ar}), 75.0 (CH-Ph), 71.6 (CH-CH₂-OBz), 68.0 (CH₂-OBz), 38.4 (CH₂ CH-CH₂), 34.2 (CH-CH=CH-Ph), 32.4 (CH₂ CH-CH₂) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3014, 2915, 1722 cm⁻¹. **MS** *m/z* 421 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₂₇H₂₆O₃ (398.49): Calculado C: 81.38, H: 6.58. Encontrado C: 81.45, H: 6.44.

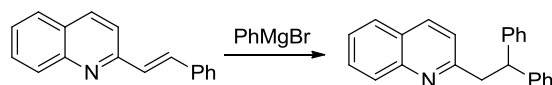
CAPÍTULO VI:
FUNCIONALIZACIÓN DE SISTEMAS
HETEROCÍCLICOS

1. INTRODUCCIÓN

Los heterociclos aromáticos son compuestos que tienen elevado interés en campos como la química de los productos naturales, agroquímica, fármacos de muy diferentes aplicaciones y materiales orgánicos.²⁴⁵ No es extraño, por tanto, que el desarrollo de nuevos procedimientos para la funcionalización de este tipo de compuestos sea un campo de la química orgánica en constante desarrollo.

1.1. LA REACCIÓN DE ADICIÓN CONJUGADA DE ÁCIDOS BORÓNICOS A HETEROCICLOS AROMÁTICOS

Los grupos funcionales más utilizados para activar los alquenos en las reacciones de adición conjugada han sido los grupos carbonilo, ciano, sulfonilo, sulfona, fosfonato y nitro. Adicionalmente, los compuestos heterocíclicos aromáticos electrodeficientes también han demostrado ser activantes de este tipo de reacciones. El primer ejemplo de adición a este tipo de sistemas fue publicado en 1933, con la adición conjugada de bromuro de fenilmagnesio a la benzalquinaldina ((*E*)-2-estirilquinoleína) para dar lugar al producto de adición conjugada con un 70% de rendimiento (Esquema 74).²⁴⁶ Desde entonces, diferentes compuestos heterocíclicos aromáticos han sido empleados como activantes en este tipo de transformaciones.²⁴⁷



Esquema 74. Adición conjugada de bromuro de fenilmagnesio a benzalquinaldina

Lautens²⁴⁸ y Genêt²⁴⁹ fueron los primeros en estudiar las adiciones conjugadas de ácidos arilborónicos a heterociclos aromáticos funcionalizados con un resto vinilo terminal. Ambos demostraron de manera independiente que, mientras que la adición de ácidos arilborónicos bajo catálisis de Rh(I) a algunos derivados de estireno conduce a los esperados productos de acoplamiento Heck, la reacción llevada a cabo sobre sistemas heterocíclicos π -deficientes (como piridinas, quinolinas y pirazinas), permitía obtener los productos de adición conjugada (Esquema 75).

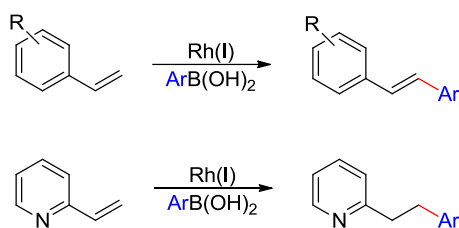
²⁴⁵ Véase, por ejemplo: (a) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A.; Katritzky, A. R. *"Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications"* Wiley, **2011**. (b) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K. *"Heterocycles in Natural Product Synthesis"* Wiley, **2011**.

²⁴⁶ Hoffman, A.; Farlow, M. W.; Fuson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2000-2004.

²⁴⁷ Para revisiones recientes, véase: (a) Best, D.; Lam, H. W. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 831-845. (b) Klumpp, D. A. *Synlett* **2012**, 1590-1604 y referencias citadas. (c) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *RSC Advances* **2012**, 2, 6117-6134.

²⁴⁸ Lautens, M.; Roy, A.; Fukuoka, K.; Fagnou, K.; Martín-Matute, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5358-5359.

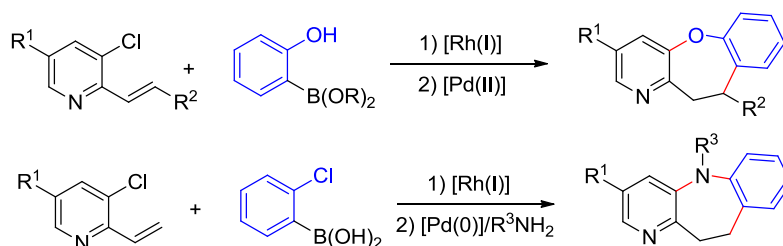
²⁴⁹ Amengual, R.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5905-5908.



Esquema 75. Diferencias en la adición de ácidos arilborónicos catalizada por Rh(I) a derivados de estireno y a vinilpiridinas

Posteriormente, Lam y colaboradores estudiaron la adición enantioselectiva de ácidos arilborónicos bajo catalisis de Rh(I) a vinilpiridinas²⁵⁰ y a otros heterociclos π -deficientes con un resto vinílico β -sustituido.²⁵¹ El empleo de ligandos quirales para el metal permitió obtener los correspondientes productos de adición conjugada con e.e. comprendidos entre el 70 y el 99%.

Recientemente, este procedimiento se ha utilizado en la síntesis de 10,11-dihidro-5-oxa-1-azadibenzo[a,d]-cicloheptenos²⁵² y 10,11-dihidro-5H-1,5-diazadibenzo[a,d]-cicloheptenos²⁵³ (Esquema 76). Dichas secuencias comienzan con la adición conjugada del ácido borónico a una vinilpiridina catalizada por Rh(I), seguida de un acoplamiento C-O ó C-N catalizado por especies de Pd.



Esquema 76. Síntesis de 10,11-dihidro-5-oxa-1-aza- y 5H-1,5-diazadibenzo[a,d]cicloheptenos

En este sentido, nuestras primeras investigaciones se centraron en el estudio de la regioselectividad (adición 1,6 vs. adición 1,4) de las reacciones de adición conjugada de ácidos arilborónicos a dienilpiridinas catalizadas por Rh(I) (Esquema 77).²⁵⁴ Los ensayos realizados demostraron que con el empleo de [Rh(cod)Cl]₂ como catalizador en presencia de una fosfina soluble en agua (TPDS), con Na₂CO₃ como base y agua como disolvente en presencia de SDS a 80°C, la reacción resultó ser totalmente regioselectiva obteniéndose únicamente los productos de adición 1,6 con buen rendimiento en aquellos casos en que R = H. Los productos se obtuvieron como mezcla de isómeros *E/Z*

²⁵⁰ Saxena, A.; Lam, H. W. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2326-2331.

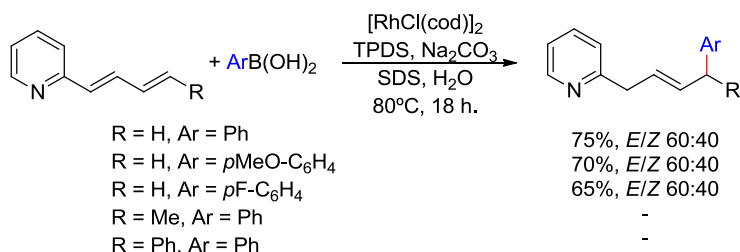
²⁵¹ (a) Roy, I. D.; Burns, A. R.; Pattison, G.; Michel, B.; Parker, A. J.; Lam, H. W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2865-2868. (b) Pattison, G.; Piraux, G.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14373-14375.

²⁵² Friedman, A.; Panteleev, J.; Tsoung, J.; Hyunh, V.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9755.

²⁵³ Tsoung, J.; Panteleev, J.; Tesch, M.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 110-113.

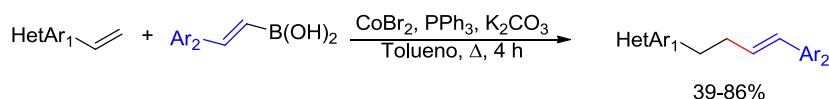
²⁵⁴ Roscales, S.; Salado, I. G.; Csáký, A. G. *Synlett* **2011**, 15, 2234-2236.

respecto al doble enlace generado en las posiciones β,γ . Sin embargo, al emplear como sustrato dienilpiridinas δ -sustituídas, la reacción condujo únicamente a la recuperación del material de partida inalterado. Todos nuestros intentos de adicionar ácidos arilborónicos a dienilpiridinas δ -sustituídas con catálisis de Rh(I) fracasaron. Estos resultados parecen poner de manifiesto la importancia del impedimento estérico en la posición δ en este tipo de reacciones.



Esquema 77. Adición 1,6 de ácidos borónicos a dienilpiridinas catalizada por Rh(I)

La adición conjugada de ácidos arilvinilborónicos a diferentes heterociclos aromáticos (piridinas, quinolinas, pirimidinas, pirazinas y tiazoles) ha sido descrita únicamente mediante el empleo de Co(II) (Esquema 78).²⁵⁵



Esquema 78. Adición conjugada de ácidos arilvinilborónicos a heterociclos aromáticos catalizada por Co(II).

También se ha descrito la adición conjugada radicalica de alcoximetiltrifluoroboratos potásicos a la vinilpiridina, empleando catalizadores de Ir(III) y Ru(II) en presencia de luz (Esquema 79).²⁵⁶



Esquema 79. Adición conjugada radicalica de un organotrifluoroborato potásico a la vinilpiridina

1.2. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALQUINILHETEROCICLOS AROMÁTICOS

Desde su introducción en 2001 por Hayashi,²⁵⁷ la adición de ácidos borónicos a alquinos ha sido una reacción muy útil para generar de forma regioselectiva alquenos

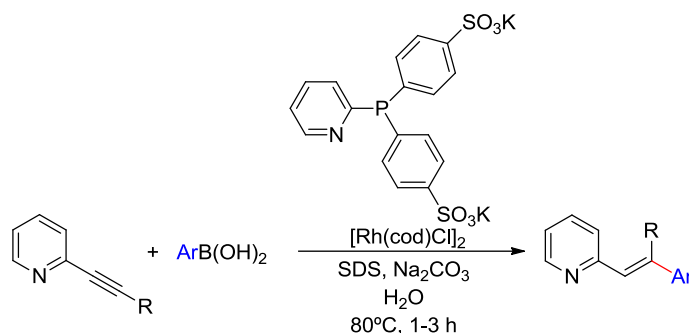
²⁵⁵ Kobayashi, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 669–673.

²⁵⁶ Miyazawa, K.; Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7249–7251.

²⁵⁷ Hayashi, T.; Inoue, K.; Taniguchi, N.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9918–9919.

sustituídos.²⁵⁸ Hasta el momento, estas transformaciones se han estudiado empleando como catalizadores de las mismas diferentes metales de transición como Rh(I),²⁵⁹ Pd,²⁶⁰ Ni(II)²⁶¹ y Cu.²⁶² Sin embargo, la funcionalización de alquiniheterociclos empleando ácidos borónicos no ha recibido mucha atención en la bibliografía.

Así, Lautens fue el primero en considerar este tipo de transformaciones empleando complejos de Rh(I) como catalizadores y diferentes fosfinas en agua, logrando adiciones regioselectivas de ácidos arilborónicos a alquini-piridinas, quinolinas, pirimidinas y pirazinas (Esquema 80).²⁶³ Se obtuvieron de este modo alquenos trisustituídos de forma regio- y estereoselectiva con rendimientos comprendidos entre el 51 y el 86%. La reacción no tuvo lugar con 3-alquini- o 4-alquini-piridinas, poniendo de manifiesto la participación del átomo de nitrógeno en posición 2 en el curso de reacción.



Esquema 80. Adición regioselectiva de ácidos arilborónicos a alquini-piridinas

Posteriormente, este procedimiento fue optimizado y adaptado para la síntesis de 1,2-dihidro-1,5-naftiridinas (Esquema 81) mediante la combinación de la reacción de funcionalización del triple enlace con la formación intramolecular de un enlace C-N.²⁶⁴

²⁵⁸ Para una revisión reciente, véase: Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1575-1600.

²⁵⁹ (a) Gourdet, G.; Rudkin, M. E.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2554-2557. (b) Gourdet, B.; Smith, D. L.; Lam, H. W. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6026-6031 (c) Zhang, W.; Liu, M.; Wu, H.; Ding, J.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5214-5216. (d) Harada, Y.; Nakanishi, J.; Fujihara, H.; Tobisu, M.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5766-5771 (e) Matsuda, T.; Makino, M.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4608-4611. (f) Murakami, M.; Igawa, H. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4182-4188.

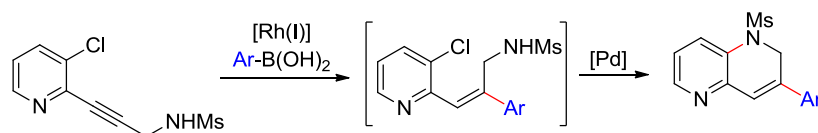
²⁶⁰ (a) Yang, Y.; Wang, L.; Zhang, J.; Jinb, Y.; Zhu, G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2347-2349. (b) Bai, Y.; Yin, J.; Kong, W.; Mao, M.; Zhu, G. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7650-7652. (c) Horiguchi, H.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 509-514. (d) Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3184-3191. (e) Zhou, C.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 259-262. (f) Gupta, A. K.; Kim, K. S.; Oh, C. H. *Synlett* **2005**, 457-460. (g) Satoh, T.; Ogino, S.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5063-5065. (h) Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 805-808. (i) Oh, C. H.; Ryu, J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 1563-1564. (j) Mori, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3313-3316.

²⁶¹ (a) Sugimoto, M.; Shirakura, M.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14438-14439. (b) Takahashi, G.; Tsuchimoto, T.; Kawakami, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 837-840. (c) Shirakura, E.; Takahashi, G.; Tsuchimoto, T.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2688-2689.

²⁶² Yamamoto, Y.; Kirai, N.; Harada, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 2010-2012.

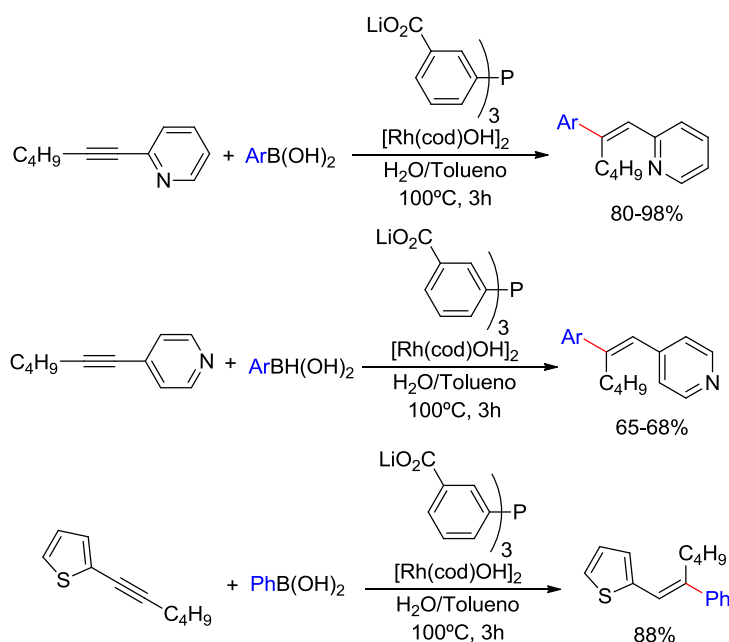
²⁶³ (a) Lautens, M.; Yoshida, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 762-769. (b) Lautens, M.; Yoshida, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 123-125.

²⁶⁴ Pantelev, J.; Zhang, L.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9089-9092.



Esquema 81. Síntesis de 1,2-dihidro-1,5-naftiridinas

Genêt también estudió las adiciones de ácidos arilborónicos a alquinos internos catalizadas por Rh(I).²⁶⁵ Entre los sustratos considerados, estudió las adiciones a 2-alquiniilpiridinas, 4-alquiniilpiridinas y 2-alquiniiltiofenos poniendo de manifiesto que, a diferencia del procedimiento desarrollado por Lautens, no es necesaria la presencia de un átomo de nitrógeno en la posición 2 (Esquema 82). En todos los casos, se observó una excelente regioselectividad obteniendo los alquenos finales con rendimientos elevados.

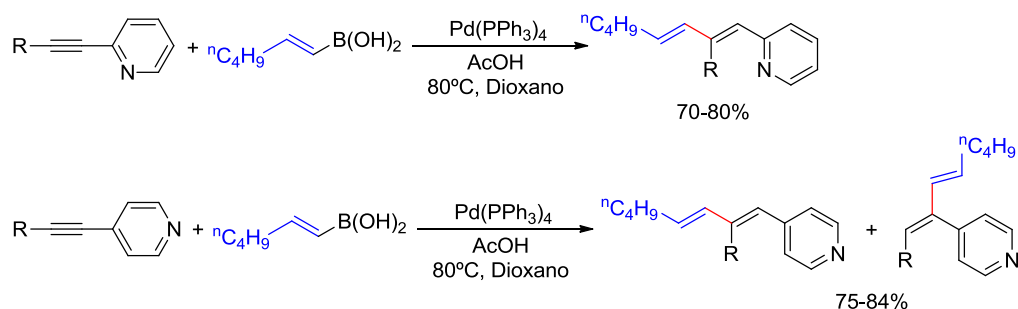


Esquema 82. Adición de ácidos arilborónicos a alquiniilheterociclos catalizada por Rh(I)

En 2004 se publicó por primera vez la utilización de Pd(0) como catalizador en las adiciones de ácidos alquenilborónicos a alquiniilpiridinas.²⁶⁶ En este caso, la posición del resto alquínico en el anillo de piridina resultó crucial para el control de la regioquímica de la reacción: mientras que la reacción del ácido hexenilborónico con 2-alquiniilpiridinas fue totalmente regioselectiva, las 4-alquiniilpiridinas dieron lugar a una mezcla de productos *E* y *Z* en proporciones 1:1 (Esquema 83).

²⁶⁵ (a) Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3820–3830. (b) Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4157–4161.

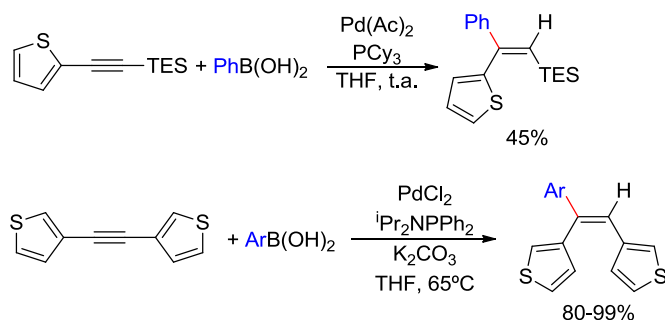
²⁶⁶ Kim, N.; Kim, K. S.; Gupta, A. K.; Oh, C. H. *Chem. Commun.* **2004**, 618–619.



Esquema 83. Adición de ácido hexenilborónico a alquini piridinas catalizada por Pd(0)

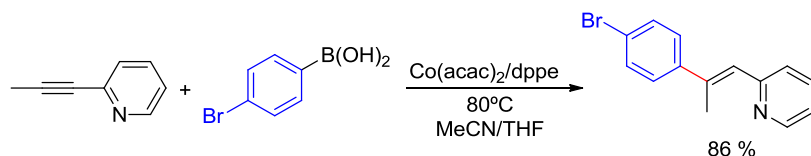
A diferencia de los casos anteriores, la adición de ácidos arilborónicos al triple enlace de 3-alquini piridinas únicamente se ha descrito cuando se trata de aminas propargílicas.²⁶⁷

El Pd(II) también ha permitido adicionar ácidos arilborónicos a alquinos internos sustituidos con restos 2-tienilo y 3-tienilo (Esquema 84).²⁶⁸



Esquema 84. Adición de ácidos arilborónicos a alquini tiofenos catalizada por Pd(II)

El Co(II) también ha mostrado ser catalizador eficaz de las hidroarilaciones de alquinos con ácidos borónicos.²⁶⁹ En concreto, la reacción del ácido *p*-bromofenilborónico con 2-(1-propinil)piridina permitió obtener el producto correspondiente con un 86% de rendimiento y total estereoselectividad *cis* (Esquema 85).



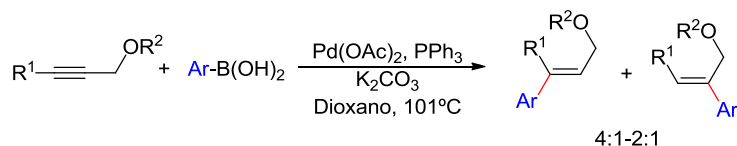
Esquema 85. Adición de ácido *p*-bromofenilborónico a 2-(1-propinil)piridina catalizada por Co(II)

²⁶⁷ Arcadi, A.; Aschi, M.; Chiarini, M.; Ferrara, G.; Marinelli, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 493–498.

²⁶⁸ (a) Kong, W.; Che, C.; Wu, J.; Ma, L.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5799–5805. (b) Xu, X.; Chen, J.; Gao, W.; Wu, H.; Ding, J.; Su, W. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2433–2438.

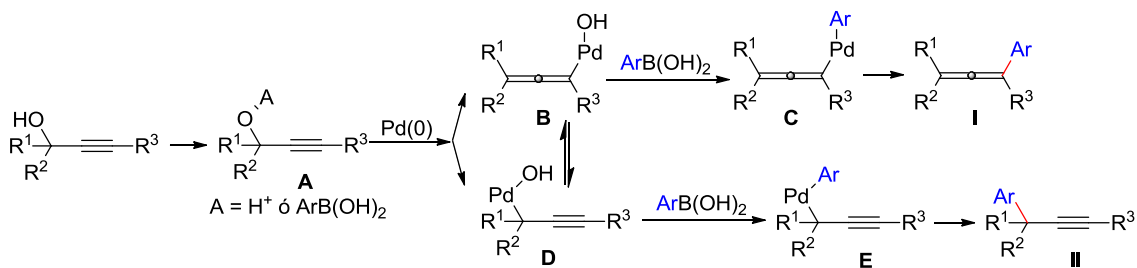
²⁶⁹ Lin, P.-S.; Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11296–11299.

Especialmente atractivos resultaron ser los alcoholes propargílicos sustituidos, ya que las adiciones a este tipo de alquinos permiten obtener alcoholes alílicos de forma sencilla. Moran estudió las adiciones de ácidos arilborónicos a alcoholes propargílicos protegidos bajo catálisis de Pd(II) obteniendo mezclas de regioisómeros (Esquema 86).²⁷⁰ Los mejores resultados fueron obtenidos cuando empleó grupos ciano unidos a la cadena R².



Esquema 86. Adición de ácidos arilborónicos a alcoholes propargílicos protegidos

Sin embargo, los alcoholes propargílicos no protegidos han mostrado una reactividad diferente en su reacción con ácidos borónicos bajo catálisis de Pd(0). Así, la reacción de ácidos arilborónicos con alcoholes propargílicos no protegidos en presencia de Pd(0) permitió sintetizar los correspondientes alenos (**I**) o alquinos (**II**), dependiendo de la sustitución en el alquino de partida (Esquema 87).²⁷¹ El mecanismo que justifica este resultado comienza con la activación del alcohol propargílico por un protón procedente del ácido borónico o por el ácido borónico actuando como ácido de Lewis,²⁷² para dar lugar a la especie **A**. La interacción del Pd(0) con dicha especie permite generar los hidróxidos **B** y **D**, que se encuentran en equilibrio.²⁷³ Cuando los sustituyentes R¹ y R² son diferentes de hidrógeno, el equilibrio está desplazado hacia la formación de la especie **B**, que transmetalada con el ácido borónico y, después de una eliminación reductiva, conduce a la formación del aleno **I**. Por el contrario, cuando R¹ y R² son hidrógenos, y R³ es un sustituyente voluminoso, predomina la especie **D**, que conduce a la formación del alquino **II**.



Esquema 87. Adición de ácidos arilborónicos a alcoholes propargílicos catalizada por Pd(0)

Lautens y colaboradores han conseguido adicionar ácidos arilborónicos a alcoholes arilpropargílicos no protegidos empleando catálisis de Rh(I).²⁷⁴ La reacción permitió

²⁷⁰ Rodríguez, A.; Moran, W. J. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 7-10.

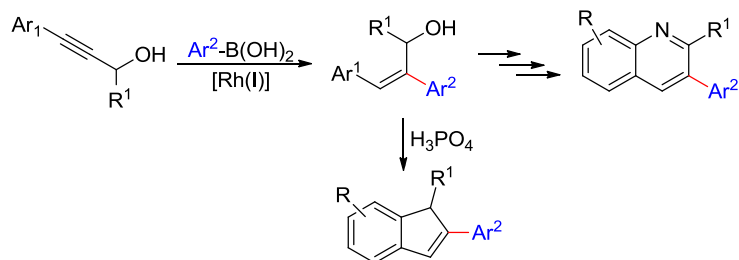
²⁷¹ Yoshida, M.; Gotou, T.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5573-5575.

²⁷² Tsukamoto, H.; Sato, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 1200-1201.

²⁷³ (a) Ogoshi, S.; Kurosawa, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2003**, 61, 14-23. (a) Tsutsumi, K.; Kawase, T.; Kakiuchi, K.; Ogoshi, S.; Okada, Y.; Kurosawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 2687-2692.

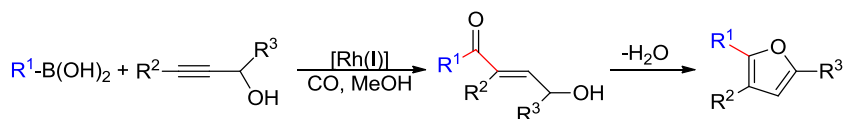
²⁷⁴ Panteleev, J.; Huang, R. Y.; Lui, E. K. J.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5314-5317.

obtener de forma regio- y estereoselectiva alcoholes alílicos trisustituídos, que fueron utilizados en la síntesis de indenos y quinolinas (Esquema 88). Como anillos aromáticos emplearon fenilos diferentemente sustituidos, 2-tiofeno y 3-tiofeno. El empleo de idénticas condiciones de reacción en acetilenos similares pero carentes del resto OH, o en alcoholes arilpropargílicos protegidos, llevó a conversiones del material de partida inferiores al 17%, lo que sugiere la participación del resto OH libre en el curso de la reacción.



Esquema 88. Adición de ácidos arilborónicos a alcoholes arilpropargílicos catalizada por Rh(I). Síntesis de indenos y quinolinas

Por otra parte, la reacción de alcoholes propargílicos con ácidos aril- y vinilborónicos catalizada por Rh(I) en presencia de monóxido de carbono y un donador de protones ha permitido sintetizar furanos sustituidos a partir de los correspondientes productos de hidroacilación del triple enlace (Esquema 89).²⁷⁵



Esquema 89. Síntesis de furanos sustituidos mediante reacción de ácidos borónicos con alcoholes propargílicos

Como muestran estos antecedentes bibliográficos, la adición de ácidos borónicos a alquenos y alquinos es un tópico que ha suscitado notable interés en los últimos años. Los avances conseguidos implican el uso de metales de transición, de manera que encontrar condiciones en las que estas transformaciones se puedan activar empleando moléculas orgánicas en ausencia de metal de transición constituiría una aportación significativa a la química de los ácidos borónicos.

1. 3. LA REACCIÓN DE CARBOBORACIÓN DE ALQUINOS

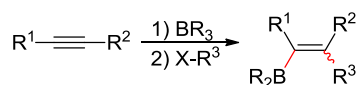
Debido a la creciente importancia de los derivados de boro en síntesis orgánica, en los últimos años se han incrementado notablemente los esfuerzos por desarrollar nuevos procedimientos para la preparación de estos compuestos de forma eficaz. Entre los diferentes métodos existentes, la reacción de carboboración de alquinos se ha convertido

²⁷⁵ Dheur, J.; Sauthier, M.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 557–561.

en uno de los más empleados para sintetizar alquenilboranos con estereoquímica definida.²⁷⁶

En las reacciones de carboboración se forman un enlace C-B y un enlace C-C concurrentemente. Las reacciones de carboboración se pueden clasificar en dos grandes grupos en función de que el fragmento carbonado que se adiciona al alquino de partida provenga del compuesto de boro responsable de la formación del enlace C-B, o de otra molécula diferente.

De las carboboraciones que emplean otras moléculas diferentes del compuesto de boro de partida como fuente del fragmento carbonado (Esquema 90) destaca el empleo de bispinacولات de boro. Éstos reaccionan con el alquino generando el nuevo enlace C-B, y el enlace C-C se forma por interacción del alquino con diferentes electrófilos carbonados.²⁷⁷ Los bispinacولات de boro también reaccionan con alquinos generando bis(boril)alquenos. De los dos enlaces C-B introducidos, uno puede reaccionar selectivamente con un derivado halogenado generando finalmente alquenilboranos.²⁷⁸ En las denominadas carboboraciones transmetalativas se emplean haloboranos como fuente de boro y reactivos organometálicos como fuente del fragmento carbonado.²⁷⁹ También se han descrito reacciones de carboboración de alquinos empleando borilcianocupratos como fuente de boro y electrófilos carbonados para generar el enlace C-C.²⁸⁰



Esquema 90. Reacción de carboboración empleando otras moléculas diferentes del compuesto de boro de partida como fuente del fragmento carbonado

Las carboboraciones directas son aquellas en las que el fragmento carbonado que se adiciona al triple enlace forma parte del derivado de boro inicial responsable de la boración del alquino. Así por ejemplo, Suginome ha estudiado dichas transformaciones

²⁷⁶ Para revisiones recientes véase: (a) Barbeyron, R.; Benedetti, E.; Cossy, J.; Vasseur, J.-J.; Arseniyadis, S.; Smietana, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8431-8452. (b) Kehr, G.; Erker, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1839-1850. (c) Suginome, M. *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 348-358.

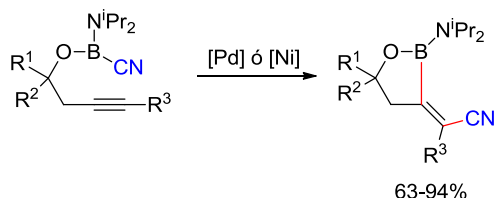
²⁷⁷ Véase, por ejemplo: (a) Zhou, Y.; You, W.; Smith, K. B.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3475-3479. (b) Tai, C.-C.; Yu, M.-S.; Chen, Y.-L.; Chuang, W.-H.; Lin, T.-H.; Yapc, G. P.A.; Ong, T. G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4344-4346. (c) Bidal, Y. D.; Lazreg, F.; Cazin, C. S. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1564-1569. (d) Yoshida, H.; Kageyuki, I.; Takaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 952-955. (e) Alfaro, R.; Parra, A.; Alemán, J.; García Ruano, J. L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165-15168. (f) Okuno, Y.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 920-923.

²⁷⁸ Véase, por ejemplo: (a) Hyodo, K.; Suetsugu, M.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 440-443. (b) Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaara, N. *Chem. Lett.* **1996**, 1117-1118.

²⁷⁹ Véase, por ejemplo: (a) Nakada, K.; Daini, M.; Suginome, M. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 538-540. (b) Daini, M.; Yamamoto, A.; Suginome, M. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 968-976. (c) Daini, M.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4758-4761. (d) Daini, M.; Yamamoto, A.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2918-2919. (e) Daini, M.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2008**, 5224-5226. (f) Yamamoto, A.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15706-15707. (g) Satoh, Y.; Serizawa, H.; Miyaara, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1811-1814.

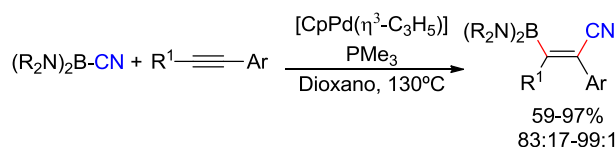
²⁸⁰ (a) Okuno, Y.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 920-923. (b) Okuno, Y.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3951-3958.

empleando como sustratos de partida alcoholes propargílicos sustituidos por un átomo de boro. La primera reacción que estudió fue la cianoboración intramolecular de alquinos empleando como catalizadores diferentes compuestos de Pd o de Ni (Esquema 91).²⁸¹



Esquema 91. Carbocianación intramolecular de alquinos catalizada por Pd ó Ni

Posteriormente estudió la variante intermolecular de la reacción de cianoboración con alquinos unidos a anillos bencénicos diferentemente sustituidos, obteniendo muy buenas regioselectividades y rendimientos entre buenos y moderados (Esquema 92).²⁸² Al igual que ocurría en la carboboración intramolecular, el producto mayoritario fue el alqueno resultante de una adición *cis*.



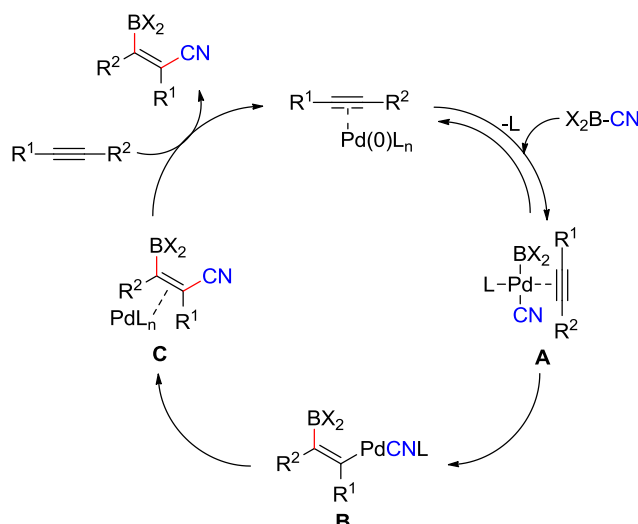
Esquema 92. Carbocianación intermolecular de alquinos

El mecanismo que justifica las reacciones de carbocianación (Esquema 93)²⁸³ comienza con la coordinación del catalizador al alquino de partida. La adición oxidativa reversible del enlace B-CN en la especie de paladio conduce a la formación de la especie **A**. La inserción del triple enlace en el enlace C-B genera la especie **B** que, mediante una eliminación reductiva, permite obtener la especie **C**. Un intercambio de ligandos de dicha especie con el alquino de partida, libera el producto de cianoboración y permite que se inicie de nuevo el ciclo catalítico.

²⁸¹ (a) Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5300–5308. (b) Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6358–6359.

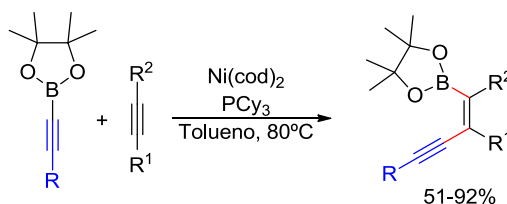
²⁸² Suginome, M.; Yamamoto, A.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2380–2382.

²⁸³ Suginome, M.; Yamamoto, A.; Sasaki, T.; Murakami, M. *Organometallics* **2006**, 25, 2911–2913.



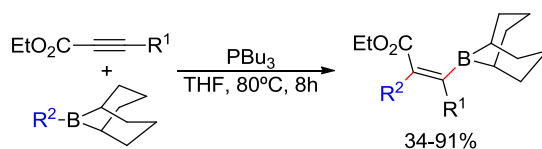
Esquema 93. Curso de reacción propuesto para las reacciones de carbocianación

Suginome y colaboradores estudiaron también la adición de ésteres alquínico-borónicos a acetilenos catalizada por $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (Esquema 94).²⁸⁴ Al igual que en los resultados previamente obtenidos en las reacciones de carbocianación, el producto mayoritario fue el alqueno resultante de una adición *cis* (*E/Z* = 81:19-94:6).



Esquema 94. Carboboración de alquinos con ésteres alquínico-borónicos catalizada por $\text{Ni}(\text{cod})_2$

Ohmiya y Sawamura han descrito la primera carboboración *anti* empleando propiolatos como sustratos de partida y fosfinas como catalizadores.²⁸⁵ La reacción tiene lugar con alquil-, alquénico- y arilboranos, y permite generar β -boril acrilatos de manera completamente regio- y estereoselectiva (Esquema 95).



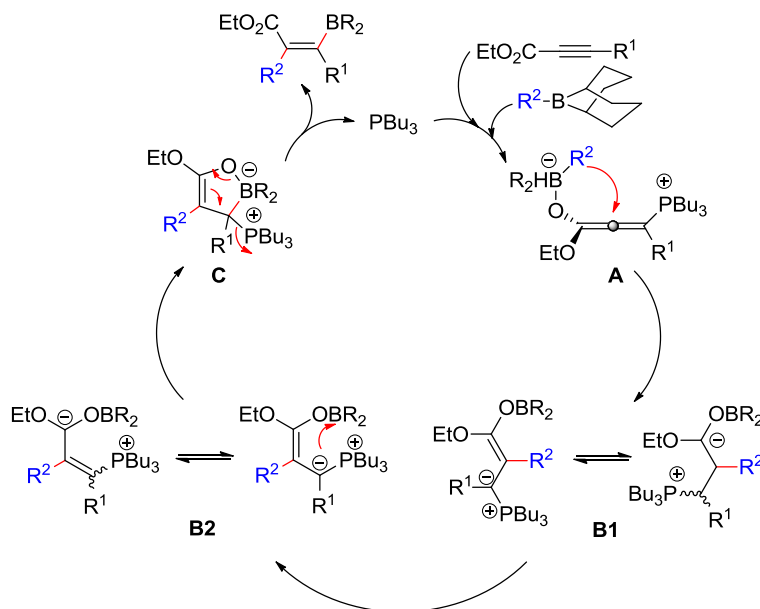
Esquema 95. Carboboración *anti* de alquinos catalizada por fosfinas

El ciclo catalítico propuesto que justifica este resultado (Esquema 96) comienza con la activación del grupo carbonilo con el organoborano seguida de la adición conjugada de la fosfina al acetileno, formando el intermediario **A**. La transferencia de R^2 al carbono

²⁸⁴ Suginome, M.; Shirakura, M.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14438-14439.

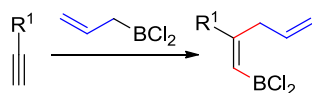
²⁸⁵ Nagao, K.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10605-10608.

central de la subunidad alénica de **A** conduce a la formación del iluro de fósforo **B1**. Éste isomeriza a la especie **B2**, que genera el 1,2-oxaborol **C**. Finalmente, la ruptura del enlace C-B junto con la eliminación de la fosfina conduce a la formación del alquenilborano final. El enlace B-O en la especie **C**, así como la naturaleza concertada de la eliminación final, son los responsables de la estereoquímica *anti*.



Esquema 96. Curso de reacción propuesto para la carboboración de alquinos catalizada por fosfinas

Los alildicloroboranos reaccionan con alquinos terminales conduciendo al producto de carboboración (Esquema 97) que evoluciona posteriormente para formar diferentes derivados de boro.²⁸⁶



Esquema 97. Alilboración de acetilenos

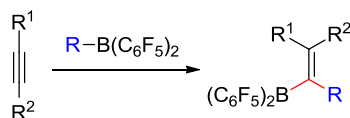
Por último, se ha descrito el empleo del tris(pentafluorofenil)borano y de sus derivados de tipo $\text{RB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ en reacciones de carboboración 1,1 de alquinos terminales²⁸⁷ y de alquinos internos²⁸⁸ (Esquema 98). Estas reacciones se han estudiado

²⁸⁶ Erdyakov, S. Y.; Ignatenko, A. V.; Potapova, T. V.; Lyssenko, K. A.; Gurskii, M. E.; Bubnov, Y. N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2872-2875.

²⁸⁷ Véase, por ejemplo: (a) Hansmann, M. M.; Melen, R. L.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K.; Stephan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 777-782. (b) Melen, R. L.; Hansmann, M. M.; Lough, A. J.; Hashmi, A. S. K.; Stephan, D. W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11928-11938. (c) Chen, C.; Voss, T.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 62-65. (d) Liedtke, R.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *Organometallics* **2011**, *30*, 5222-5232. (e) Chen, C.; Eweiner, F.; Wibbeling, B.; Fröhlich, R.; Senda, S.; Ohki, Y.; Tatsumi, K.; Grimme, S.; Kehr, G.; Erker, G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2199-2208.

²⁸⁸ Véase, por ejemplo: (a) Eller, C.; Kehr, G.; Daniliuc, C. G.; Fröhlich, R.; Erker, G. *Organometallics* **2013**, *32*, 384-386. (b) Ge, F.; Kehr, G.; Daniliuc, C. G.; Erker, G. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2227-

en alquinos sustituidos con átomos de silicio,²⁸⁹ germanio,²⁹⁰ estaño,²⁹¹ plomo²⁹² y fósforo,²⁹³ ya que éstos sustituyentes facilitan la migración 1,2, favoreciendo así la carboboración 1,1.



Esquema 98. Carboboración 1,1 de alquinos con derivados del tris(pentafluorofenil)borano

Salvo el antecedente descrito por Suginome en el que emplean ésteres borónicos,²⁸⁴ no se han descrito reacciones de carboboración de alquinos empleando ácidos borónicos, por lo que encontrar condiciones en las que llevar a cabo esta transformación en ausencia de metal de transición, sería una contribución que permitiría obtener derivados de ácidos borónicos con estructuras complejas que podrían utilizarse en

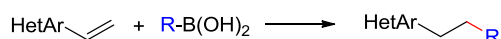
-
2234. (c) Feldmann, A.; Iida, A.; Fröhlich, R.; Yamaguchi, S.; Kehr, G.; Erker, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 2445–2451. (d) Chen, C.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13594–13595.
- ²⁸⁹ Véase, por ejemplo: (a) Ge, F.; Kehr, G.; Daniliuc, C. G.; Erker, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 68–71. (b) Khan, E.; Wrackmeyer, B.; Döring, C.; Kempe, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 3411–3419. (c) Khana, E.; Tokb, O. L.; Wrackmeyer, B. *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 280–285. (d) Liedtke, R.; Harhausen, M.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1448–1451. (e) Dierker, G.; Ugolotti, J.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1080–1088. (f) Wrackmeyer, B.; Tok, O.L.; Milius, W. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 443–447. (g) Wrackmeyer, B.; Shahid, K.; Ali, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 377–382. (h) Wrackmeyer, B.; Milius, W.; Tok, O. L. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4732–4738. (i) Wrackmeyer, B.; Milius, W.; Tok, O. L.; Bubnov, Y. N. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1537–1543. (j) Wrackmeyer, B.; Tok, O. L.; Bubnov, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *580*, 234–238. (k) Köster, R.; Seidel, G.; Wrackmeyer, B. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1825–1850.
- ²⁹⁰ Véase, por ejemplo: (a) Wrackmeyer, B.; Klimkina, E. V.; Bubnov, Y.N. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *620*, 51–59. (b) Wrackmeyer, B.; Tok, O. L.; Klimkina, E.; Bubnov, Y. N. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300–302*, 169–174.
- ²⁹¹ Véase, por ejemplo: (a) Wrackmeyer, B.; Thoma, P.; Marx, S.; Bauer, T.; Kempe, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2103–2112. (b) Wrackmeyer, B.; Kenner-Hofmann, B. H.; Milius, W.; Thoma, P.; Tok, O. L.; Herberhold, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 101–108. (c) Wrackmeyer, B.; Klimkina, E. V.; Milius, W.; Bubnov, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 108–117. (d) Wrackmeyer, B.; Tok, O. L.; Bhatti, M. H.; Ali, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 843–850. (e) Wrackmeyer, B.; Wagner, K.; Abu-Orabi, T. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 333–340. (f) Wrackmeyer, B.; Abu-Orabi, T. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1603–1604. (g) Bihlmayer, C.; Abu-Orabi, S. T.; Wrackmeyer, B. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *321*, 25–32. (h) Wrackmeyer, B.; Bihlmayer, C.; Schilling, M. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3182–3191. (i) Wrackmeyer, B.; Zentgraf, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 402–403.
- ²⁹² Véase, por ejemplo: (a) Wrackmeyer, B.; Horschler, K. *Organometallics* **1990**, *9*, 1881–1886;
- ²⁹³ Véase, por ejemplo: (a) Liedtke, R.; Scheidt, F.; Ren, J.; Schirmer, B.; Cardenas, A. J. P.; Daniliuc, G. C.; Eckert, H.; Warren, T. H.; Grimme, S.; Kehr, G.; Erker, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9014–9027. (b) Möbus, J.; Galstyan, A.; Feldmann, A.; Daniliuc, C. G.; Fröhlich, R.; Strassert, C. A.; Kehr, C. G.; Erker, G. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11883–11893. (c) Möbus, J.; Bonnín, Q.; Ueda, K.; Fröhlich, R.; Itami, K.; Kehr, G.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1954–1957. (d) Liedtke, R.; Kehra, G.; Fröhlich, R.; Daniliuca, C. G.; Wibbelinga, B.; Petersen, J. L.; Erker, G. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 2515–2527. (e) Ekkert, O.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4610–4616. (f) Ekkert, O.; Kehr, G.; Fröhlich, R.; Erker, G. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10482–10484.

transformaciones como la reacción de Suzuki, la reacción de Heck o la reacción de Hayashi-Miyaura, entre otras posibles.

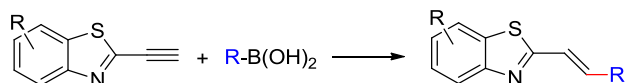
2. OBJETIVOS

Se plantea como objetivo general del presente capítulo conseguir la adición de ácidos borónicos a alquenos y alquinos sustituidos por un heterociclo aromático en ausencia de metal de transición. De acuerdo con este objetivo se ha organizado el capítulo en tres partes:

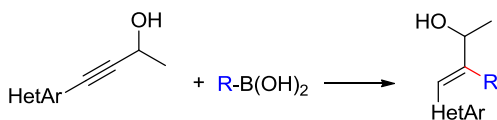
- a) Adición de ácidos borónicos a alquenos sustituidos con un heterociclo aromático.



- b) Adición de ácidos borónicos a 2-alquinilbenzotiazoles.



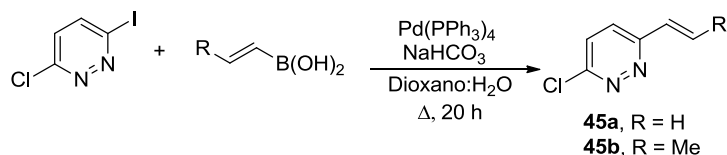
- c) Adición de ácidos borónicos a alcoholes propargílicos



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

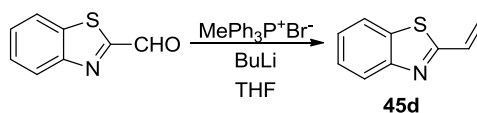
Las piridazinas **45a** y **45b** se sintetizaron a partir de la 3-iodo-6-cloropiridazina mediante un acoplamiento de Suzuki (Esquema 99).



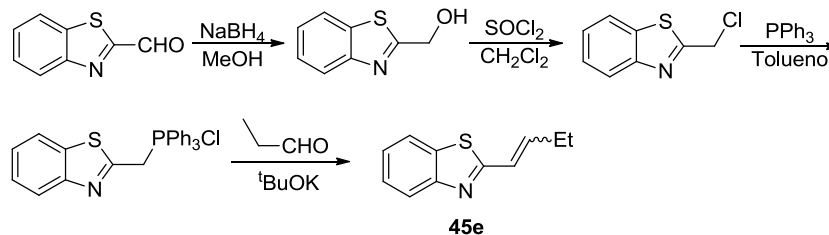
Esquema 99. Síntesis de las piridazinas **45a** y **45b**

El benzotiazol **45d** se sintetizó por reacción de Wittig entre el bezotiazol-2-carbaldehído y el bromometiléntrifenilfosforano con un 62% de rendimiento (Esquema 100).²⁹⁴

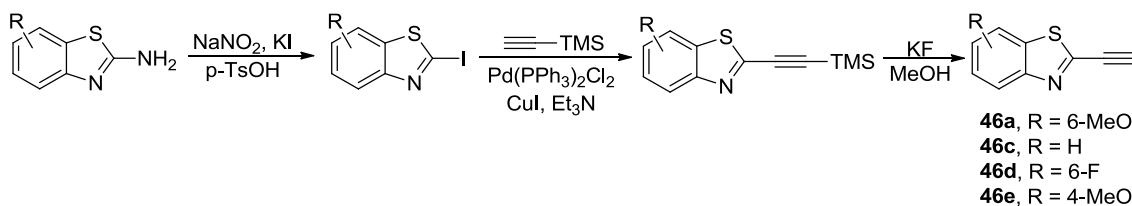
²⁹⁴ Shibue, T.; Hirai, T.; Okamoto, I.; Morita, N.; Masu, H.; Azumaya, I.; Tamura, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11678-11688.


Esquema 100. Síntesis del benzotiazol **45d**

El benzotiazol **45e** se sintetizó a partir del benzotiazol-2-carbaldehído en cuatro etapas de reacción, siguiendo una secuencia sintética previamente descrita (Esquema 101).²⁹⁵


Esquema 101. Síntesis del benzotiazol **45e**

Los benzotiazoles **46a**, **46c**, **46d** y **46e** se sintetizaron siguiendo un procedimiento previamente descrito a partir del 2-aminobenzotiazol (Esquema 102).²⁹⁶ Su síntesis comenzó con una reacción de diazotación que permitió generar el derivado iodado, el cual fue acoplado mediante una reacción de Sonogashira con trimetilsililacetileno. La protodesililación final permitió obtener los correspondientes alquinos terminales **46**.

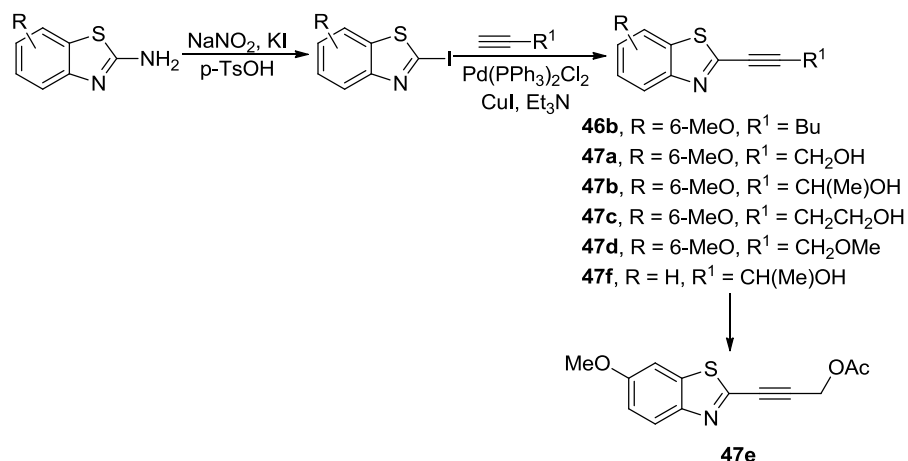

Esquema 102. Síntesis de los benzotiazoles **46a**, **46c**, **46d** y **46e**

Los benzotiazoles **46b**, **47a**, **47b**, **47c**, **47d** y **47f** se sintetizaron a partir del 2-aminobenzotiazol mediante diazotación/iodación, seguida de reacción de Sonogashira (Esquema 103).²⁹⁷ El compuesto **47e** se sintetizó a partir del compuesto **47a**.

²⁹⁵ Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2021-2031.

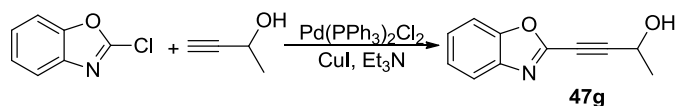
²⁹⁶ Qi, J.; Han, M.-S.; Chang, Y.-C.; Tung, C.-H. *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 1758-1762.

²⁹⁷ Lu, J.-Y.; Riedrich, M.; Wojtas, K. P.; Arndt, H.-D. *Synthesis* **2013**, *45*, 1300-1311.



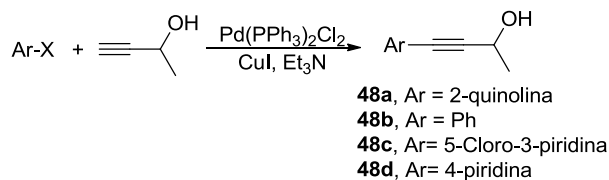
Esquema 103. Síntesis de los benzotiazoles **46b**, **47a**, **47b**, **47c**, **47d**, **47e** y **47f**

El benzoxazol **47g** se sintetizó a partir del 2-clorobenzoxazol mediante una reacción de Sonogashira (Esquema 104).²⁹⁸



Esquema 104. Síntesis del benzoxazol **47g**

Los compuestos **48a**,²⁹⁹ **48b**,³⁰⁰ **48c**³⁰¹ y **48d**³⁰² se sintetizaron a partir de los correspondientes derivados halogenados mediante una reacción de Sonogashira siguiendo procedimientos previamente descritos (Esquema 105).



Esquema 105. Síntesis de los compuestos **48a**, **48b**, **48c** y **48d**

3.2. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALQUENOS SUSTITUIDOS CON UN HETEROCICLO AROMÁTICO

En primer lugar se seleccionó la vinilpiridazina **45a** como material de partida para estudiar la adición conjugada de ácidos borónicos a vinilheterociclos. La elección de

²⁹⁸ Lu, L.; Yan, H.; Sun, P.; Zhu, Y.; Yang, H.; Liu, D.; Rong, G.; Mao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1644-1648.

²⁹⁹ Chernyak, D.; Gadamsetty, S. B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2307-2310.

³⁰⁰ Oi, S.; Hideki, O.; Kawai, H.; Inoue, Y. *Heterocycles* **2005**, 66, 621-625.

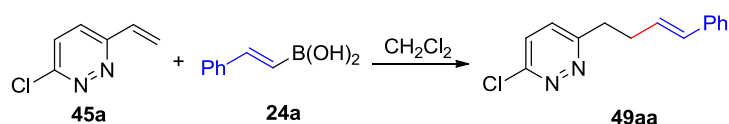
³⁰¹ Bunzen, J.; Bruhn, T.; Bringmann, G.; Luetzen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3621-3630.

³⁰² Champness, N. R.; Khlobystov, A. N.; Majuga, A. G.; Schroder, M.; Zyk, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5413-5416.

este material de partida vino motivada por las variadas actividades farmacológicas de las piridazinas, como se ha indicado anteriormente en los Capítulos III y IV de la presente memoria. Adicionalmente, las vinilpiridazinas son compuestos que no han sido estudiados con anterioridad en las adiciones de ácidos borónicos a vinilheterociclos aromáticos.

Después de los buenos resultados obtenidos en las adiciones conjugadas de ácidos borónicos catalizadas por TFAA y ácido tartárico desarrolladas en los capítulos IV y V, decidimos estudiar la reacción de adición del ácido fenilvinilborónico **24a** a la piridazina **45a** empleando dichas moléculas como activantes del proceso. Los resultados se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Adición del ácido fenilvinilborónico **24a** a la vinilpiridazina **45a** activada por TFAA y ácido tartárico.^a



Entrada	Activante (Eq.)	24a (Eq.)	T ^a (°C)	Conversión ^b	49aa (Rto %) ^c
1	TFAA (0.25)	1.25	t.a.	0	0
2	TFAA (1.25)	2.0	t.a.	0	0
3	TFAA (0.25)	2.0	60	0	0
4	Ácido tartárico (0.25)	1.25	t.a.	0	0
5	Ácido tartárico (1.25)	1.25	t.a.	0	0
6	Ácido tartárico (0.25)	1.25	60	40	28
7	Ácido tartárico (0.5)	2.0	60	70	51
8	Ácido tartárico (1.0)	1.5	60	90	60
9	Ácido tartárico (1.0)	2.0	60	100	65

a) Reacciones llevadas a cabo durante 12 h.

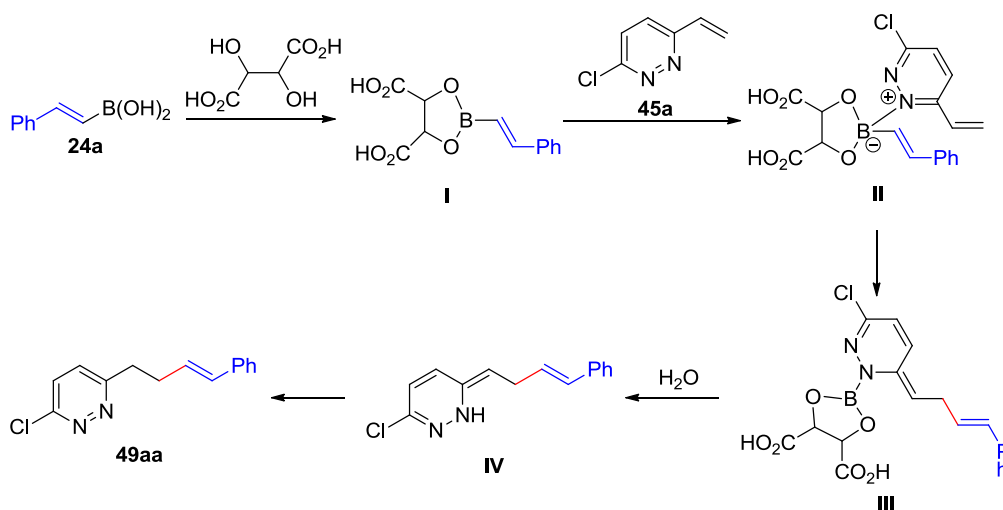
b) Relación determinada por integración en los espectros de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz). Señales clave δ (ppm): **45a**, d, 7.57; **49aa**, d, 7.35.

c) Rendimiento del compuesto aislado después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice.

En este caso, con el empleo de TFAA no se observó conversión del material de partida ni empleando cantidades catalíticas ni estequiométricas de TFAA a t.a. (Tabla 27, entradas 1 y 2), y al calentar a 60°C se obtuvo una mezcla de reacción intratable (Tabla 27, entrada 3). Estos resultados no son de extrañar, ya que el TFAA se puede coordinar con los átomos de nitrógeno del anillo de piridazina dando lugar a un trifluoroacetato de N-trifluoroacetilpiridazinio, de manera que la reacción no tiene lugar. El empleo de ácido tartárico como activante del proceso nos permitió obtener un resultado diferente. En este caso, las reacciones a t.a. dieron como resultado la recuperación del material de partida inalterado (Tabla 27, entradas 4 y 5). Al emplear

cantidades subestequiométricas de ácido tartárico a 60°C, observamos la formación del producto de adición conjugada **49aa**, si bien quedaba todavía material de partida sin reaccionar (Tabla 27, entradas 6 y 7). Al utilizar cantidades estequiométricas de ácido tartárico, y tras ajustar la cantidad de ácido borónico **24a** empleada en la reacción, pudimos obtener únicamente el producto de adición conjugada **49aa** con un 65% de rendimiento (Tabla 27, entrada 9).

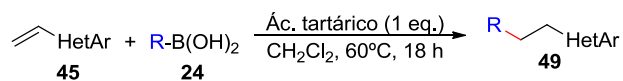
La formación del compuesto **49aa** se puede explicar (Esquema 106) a partir de la coordinación del boronato **I** al átomo de nitrógeno en posición 1 del anillo de pirididazina del compuesto **45a** (intermedio **II**). La adición intramolecular del resto estirilo a la posición β de la cadena vinílica de dicha piridazina activada, seguida de protonación del intermedio **III** y tautomerización del enlace C=C exocíclico, permitiría justificar la obtención del producto de adición conjugada **49aa**.

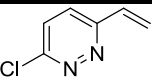
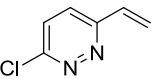
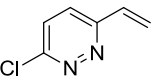
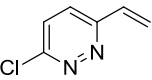
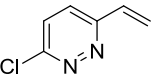
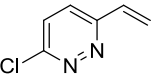
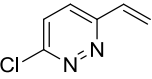
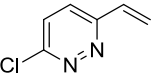
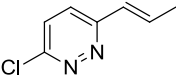
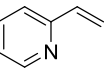
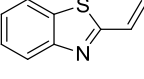
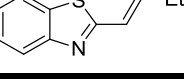


Esquema 106. Curso de reacción propuesto para la adición conjugada del ácido fenilvinilborónico **24a** a la piridazina **45a**

Una vez encontradas las condiciones capaces de llevar a cabo esta transformación, decidimos explorar la reacción empleando otros ácidos borónicos **24** y otros vinilheterociclos **45** como sustratos. Los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 28.

Se comenzó estudiando la adición de diferentes ácidos borónicos **24** a la piridazina **45a**. De manera referible al ejemplo previo, la adición conjugada de los ácidos arilvinilborónicos **24c**, **24d**, **24j** y **24k** permitió obtener los correspondientes productos de adición conjugada **49** con buenos rendimientos (Tabla 28, entradas 3 - 6). Con el ácido arilvinilborónico **24b** también se obtuvo el producto de adición conjugada **49ab**, aunque se recuperó material de partida sin reaccionar (Tabla 28, entrada 2). Por otra parte, no se observó reacción al emplear el ácido heptenilborónico **24l** (Tabla 28, entrada 7), ni con el ácido fenilborónico **3a** (Tabla 28, entrada 8).

Tabla 28. Adición de diferentes ácidos borónicos **24** a vinilheterocilcos **45** activadas por ácido tartárico.


Entrada	45	24, R	49 (Rto %) ^a
1	45a , 	24a , Ph-CH=CH	49aa (65)
2	45a , 	24b , <i>p</i> CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH=CH	49ab (34)
3	45a , 	24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	49ac (57)
4	45a , 	24d , <i>p</i> Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH	49ad (63)
5	45a , 	24j , BiPh-CH=CH	49aj (62)
6	45a , 	24k , <i>p</i> Me-C ₆ H ₄ -CH=CH	49ak (63)
7	45a , 	24l , C ₅ H ₁₁ -CH=CH	49al (0)
8	45a , 	3a , Ph	49am (0)
9	45b , 	24a , Ph-CH=CH	49ba (0)
10	45c , 	24a , Ph-CH=CH	49ca (0)
11	45d , 	24a , Ph-CH=CH	49da (59)
12	45e , 	24a , Ph-CH=CH	49ea (0)

a) Rendimiento del compuesto aislado después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice.

Una vez estudiados los ácidos borónicos capaces de llevar a cabo esta transformación, decidimos considerar diferentes vinilheterocilcos **45** sobre los que llevar a cabo la reacción. En primer lugar, se seleccionó la piridazina **45b** sustituida en la posición β del resto vinílico con un metilo (Tabla 28, entrada 9). La reacción con el ácido fenilvinilborónico **24a** dio como resultado la recuperación del material de partida inalterado demostrando la importancia del impedimento estérico en la posición β en esta reacción. Asimismo, tampoco observamos la reacción al emplear la 2-vinilpiridina **45c** como sustrato de partida (Tabla 28, entrada 10). Se decidió estudiar entonces el benzotiazol **45d**, obteniéndose así el producto de adición **45da** con un 59% de

rendimiento (Tabla 28, entrada 11). Al emplear el benzotiazol **45e** sustituido en la posición β , recuperamos de nuevo el material de partida inalterado (Tabla 28, entrada 12).

3.3. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALQUINOS SUSTITUIDOS CON UN HETEROCICLO AROMÁTICO

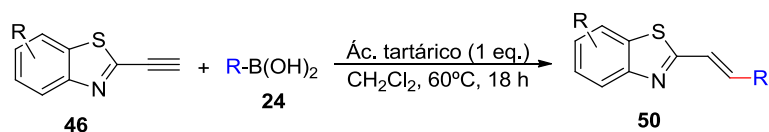
A. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALQUINILBENZOTIAZOLES

Una vez encontradas condiciones capaces de llevar a cabo la adición de ácidos arilvinilborónicos a vinilheterociclos en ausencia de metal de transición, decidimos ensayar estas mismas condiciones en alquinheterociclos. En este caso, decidimos focalizar nuestros esfuerzos en el estudio de los benzotiazoles, como consecuencia de su interés en el diseño de ciertos fármacos.³⁰³ Los resultados se muestran en la Tabla 29.

En primer lugar se seleccionó como material de partida el 6-metoxibenzotiazol **46a**, y se hizo reaccionar con el ácido fenilvinilborónico **24a** (Tabla 29, entrada 1). Se obtuvo como único producto de la reacción el alqueno **50aa** con geometría *E* (determinada por medidas de los valores de las constantes de acoplamiento en espectros de ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz)) y un 54% de rendimiento. El alquino **46a** se hizo reaccionar también con otros ácidos arilvinilborónicos obteniendo de nuevo los alquenos **50** como únicos productos de reacción (Tabla 29, entradas 2 y 4). Sin embargo, la reacción con el ácido *p*-metoxifenilvinilborónico **24e** condujo a la formación del alqueno **50ae** (detectado en el espectro de masas ESI y en el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción) con bajo rendimiento ya que se formaron otros productos de reacción y que no pudieron ser separados ni caracterizados (Tabla 29, entrada 3). Al igual que en las adiciones a alquenheterociclos, la reacción no tuvo lugar con los ácidos heptenilborónico **24l** y fenilborónico **3a** (Tabla 29, entradas 5 y 6).

A continuación se decidió explorar la reacción en otros benzotiazoles de partida diferentes. En primer lugar, se sintetizó el benzotiazol **46b** (Tabla 29, entrada 7) para estudiar la influencia de la sustitución del alquino en esta transformación. Al igual que en las adiciones a alquenheterociclos, se recuperó el material de partida inalterado demostrando que esta transformación sólo ocurre en alquenos y alquinos terminales.

³⁰³ Para revisiones recientes acerca de las actividades biológicas de los benzotiazoles, véase, por ejemplo: (a) Singh, M.; Singh, S. K. *Anti-Cancer Agent Me.* **2014**, *14*, 127-146. (b) Pandey, D. D.; Pal, D. *Pharmanest* **2013**, *4*, 84-93. (c) Amir, M.; Hassan, M. Z. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 2060-2075. (d) Chander, S. P.; Alka, S.; Archana, S.; Harish, R.; Pal, P. D. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 240-266. (e) Napolitano, A.; Panzella, L.; Leone, L.; d'Ischia, M. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 519-528. (f) Murthy, M. S.; Reddy, A. R.; Rao, V. U.; Sudhakar, M. *Pharmanest* **2013**, *4*, 716-723. (g) Kumar, R.; Kalidhar, U.; Kaur, A.; Bajaj, J. *RJPBCS* **2012**, *3*, 166-178. (h) Facchinetti, V.; Reis, R. d. R.; Gomes, C. R. B.; Vasconcelos, T. R. A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2012**, *9*, 44-53. (i) Ahmed, K.; Venkata, S. Y. V.; Mohammed, N. A. K.; Sultana, F.; Methuku, K. R. *Expert Opin. Inv. Drug.* **2012**, *21*, 619-635. (j) Ingle, R. G.; Marathe, R. P. *IJPRAS* **2012**, *1*, 11-15.

Tabla 29. Adición de diferentes ácidos borónicos **24** a alquinilbenzotiazoles **46** activadas por ácido tartárico.


Entrada	46	24, R	50 (Rto %) ^a
1	46a ,	24a , Ph-CH=CH	50aa (54)
2	46a ,	24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	50ac (62)
3	46a ,	24e , <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄ -CH=CH	50ae (25)
4	46a ,	24k , <i>p</i> Me-C ₆ H ₄ -CH=CH	50ak (50)
5	46a ,	24l , C ₅ H ₁₁ -CH=CH	50al (0)
6	46a ,	3a , Ph	50am (0)
7	46b ,	24a , Ph-CH=CH	50ba (0)
8	46c ,	24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	50cc (62)
9	46d ,	24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	50dc (57)
10	46e ,	24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	50ec (41) (<i>E/Z</i> 85:15) ^b

a) Rendimiento del compuesto aislado después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice.

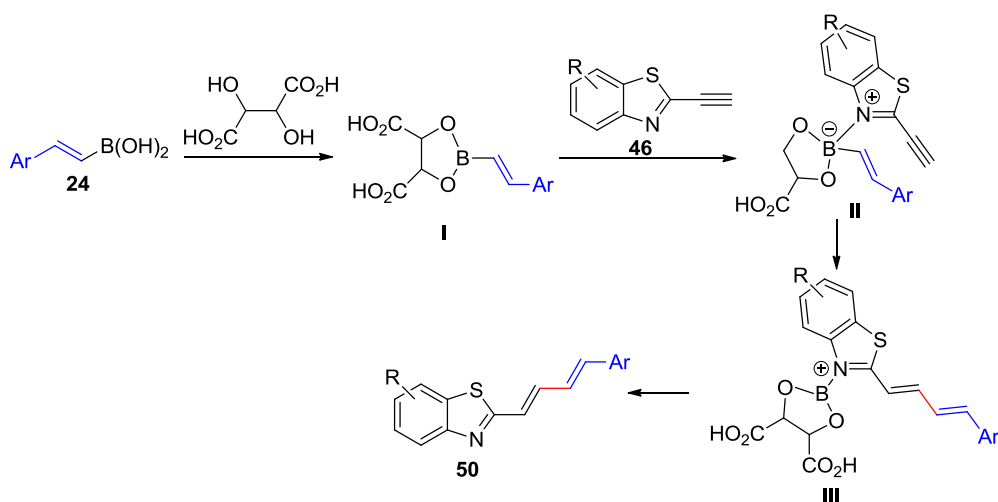
b) Relación determinada por integración en los espectros de ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz). Señales clave δ (ppm): *E*-**50ec**, s, 4.05; *Z*-**50ec**, s, 4.04.

Finalmente, se decidió estudiar la influencia de las características electrónicas del anillo de benzotiazol. Se sintetizó el benzotiazol **46c**, sin sustituyentes en el anillo aromático, y se hizo reaccionar con el ácido *p*-fluorofenilvinilborónico **24c** obteniéndose el alqueno **50cc** con un 62% de rendimiento (Tabla 29, entrada 8). A un resultado similar se llegó al emplear como sustrato el 6-fluorobenzotiazol **46d** (Tabla 29, entrada 9). Finalmente estudiamos la reacción empleando como sustrato el 4-metoxibenzotiazol **46e** (Tabla 29, entrada 10). En este caso se obtuvo el producto deseado como una mezcla de isómeros *E/Z* 85:15 y un rendimiento menor, comparado con los obtenidos cuando el anillo aromático no estaba sustituido en posición 4. Este resultado sugiere la posible participación del átomo de nitrógeno del heterociclo en el

curso de la reacción, que se ve influida por el mayor impedimento estérico en la posición *peri*.

Cabe destacar que los productos resultantes de estas adiciones, los compuestos **50**, presentan interés en la síntesis de compuestos push-pull para aplicaciones en óptica no lineal y como quimiosensores fluorescentes.³⁰⁴

El curso de reacción que permite justificar la formación de los compuestos **50** (Esquema 107) es similar al propuesto con anterioridad para las adiciones de ácidos vinilborónicos a vinilpiridazinas (Esquema 106). Así, la obtención de los productos de adición **50** podría justificarse a partir de la coordinación del boronato **I** con el átomo de nitrógeno en posición 3 del anillo de benzotiazol **46** (intermedio **II**) seguida de la adición intramolecular del resto estililo a la posición β del alquino.



Esquema 107. Curso de reacción propuesto para la síntesis de los alquenos **50**

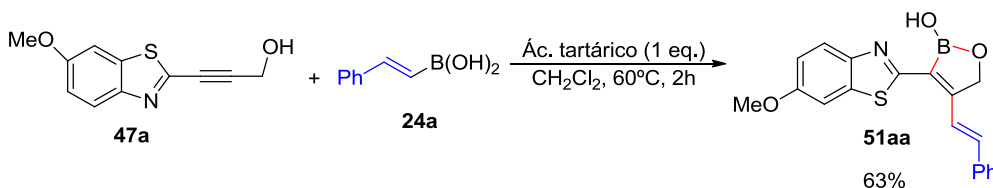
B. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALCOHOLAS ARILPROPARGÍlicos

Hasta el momento, las adiciones de ácidos borónicos a dobles y triples enlaces activadas por ácido tartárico recogidas en el presente capítulo han sido aplicables solo a alquenos y alquinos terminales. Con el objetivo de lograr las adiciones a alquinos internos, y basándonos en los resultados bibliográficos en reacciones catalizadas por metales de transición,²⁷⁵ decidimos estudiar la activación de las adiciones de ácidos borónicos con ácido tartárico empleando como sustratos alcoholes hetarilpropargílicos.

Se sintetizó el benzotiazol **47a** y se hizo reaccionar con el ácido fenivinilborónico **24a** en las condiciones óptimas encontradas para la adición conjugada de ácidos

³⁰⁴ Véase, por ejemplo: (a) Cibová, A.; Magdolen, P.; Fülöpová, A.; Zahradník, P. *Chem. Pap.* **2013**, 67, 110-116. (b) Wang, S.; Chang, Y.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10380-10381. (c) Bríza, T.; Kejík, Z.; Vašek, P.; Králová, J.; Martásek, P.; Císařova, I.; Král, V. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3661-3664. (d) Zhan, W.H.; Barnhill, H. N.; Sivakumar, K.; Tian, H.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1691-1695. (e) Ohba, S.; Kosaka, T.; Wakabayashi, T. *Synthetic Commun.* **1995**, 25, 3421-3426.

borónicos a alquinheterociclos no sustituidos. La purificación cromatográfica del crudo de reacción permitió el aislamiento del 5*H*-[1,2]oxaborol-2-ol **51aa** como producto mayoritario de la reacción con un 63% de rendimiento (Esquema 108).³⁰⁵



Esquema 108. Adición del ácido fenilvinilborónico **24a** al alcohol propargílico **47a** activada por ácido tartárico

Los compuestos con estructura básica del tipo de **51aa** presentan interés, entre otras, debido a sus diferentes propiedades farmacológicas.^{306, 307}

Con el objetivo de estudiar el alcance y las limitaciones de esta nueva reacción de carboboración, se sintetizaron diferentes benzotiazoles **47**, sustituidos con alcoholes propargílicos, y se hicieron reaccionar con diferentes ácidos borónicos **24**. Los resultados se muestran en la Tabla 30.

En primer lugar decidimos estudiar la influencia de las modificaciones en el alcohol propargílico de partida. La presencia de un metilo en la cadena del alcohol propargílico **47b** hizo que la reacción transcurriera con mejor rendimiento que en el caso del **47a** (Tabla 30, entrada 1). Por el contrario, el empleo del alcohol homopropargílico **47c** se tradujo en la recuperación del material de partida inalterado (Tabla 30, entrada 2). Al mismo resultado se llegó con la utilización de los éteres propargílicos **47d** y **47e**, con el grupo OH protegido en forma de éter metílico o acetato respectivamente (Tabla 30, entradas 3 y 4).

A continuación, se modificó la funcionalización del anillo de benzotiazol empleado como sustrato de partida. Se sintetizó el benzotiazol **47f** sin ningún sustituyente en el anillo, cuya reacción con **24a** condujo al correspondiente producto de carboboración

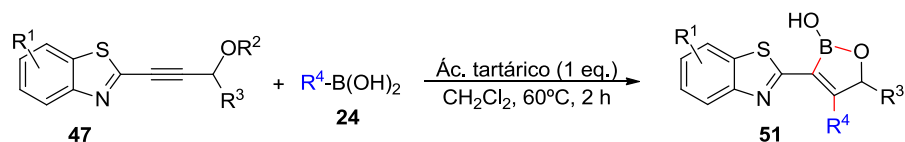
³⁰⁵ El espectro de masas (ESI) realizado al crudo de reacción mostró que los productos minoritarios de la reacción son los resultantes de la adición del ácido fenilvinilborónico **2a** al benzotiazol **7a** seguido de protonación.

³⁰⁶ Para la síntesis de oxaboroles y oxaborolanos a partir de alcoholes propargílicos, véase: (a) Nagashima, Y.; Hirano, K.; Takita, R.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8532-8535. (b) Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Yang, J.; Deng, M.-Z. *Synthesis* **2006**, 1148-1154. Para la síntesis de oxaboroles y oxaborolanos a partir de alquinos, véase: (a) Zhang, L.; Cheng, J.; Carry, B.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14314-14317. (b) Wrackmeyer, B.; Guldner, G.; Abu-Orabi, S. T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1119-1130. (c) Binger, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 84. Para la síntesis de oxaboroles y oxaborolanos a partir de alcoholes alílicos, véase: (a) Amirat, S.; Djellal, A. *Arab. J. Chem.* **2014**, *7*, 518-521. (b) Zhou, W.; Lo, W.; Zhang, G.; Ding, H.; Liang, S. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *387*, 131-146.

³⁰⁷ Para revisiones recientes seleccionadas sobre las propiedades farmacológicas de los oxaboroles y oxaborolanos, véase: (a) Liu, C. T.; Tomsho, J. W.; Benkovic, S. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4462-4473. (b) Elewski, B. E.; Tosti, A. *Expert Opin. Pharmacol.* **2014**, *15*, 1439-1448. (c) Baker, S. J.; Tomshob, J. W.; Benkovic, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4279-4285. (d) Barrett, M. P. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2010**, *23*, 603-608.

con buen rendimiento (Tabla 30, entrada 5). Para estudiar la influencia de los heteroátomos presentes en el heterociclo, se hizo reaccionar el ácido fenilvinilborónico **24a** con el benzotiazol **47g** obteniendo el compuesto **51ga** como producto mayoritario de la reacción y 64% de rendimiento (Tabla 30, entrada 6).

Tabla 30. Adición de diferentes ácidos borónicos **24** a los benzotiazoles **47** activadas por ácido tartárico.

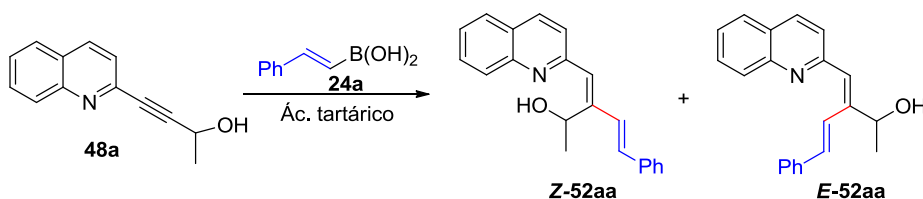


Entrada	47	24, R	51 (Rto %) ^a
1		24a , Ph-CH=CH	51ba (75)
2		24a , Ph-CH=CH	51ca (0)
3		24a , Ph-CH=CH	51da (0)
4		24a , Ph-CH=CH	51ea (0)
5		24a , Ph-CH=CH	51fa (76)
6		24a , Ph-CH=CH	51ga (64)
7		24c , <i>p</i> F-C ₆ H ₄ -CH=CH	51bc (77)
8		24e , <i>p</i> MeO-C ₆ H ₄ -CH=CH	51be (67)
9		24g , Cy-CH=CH	51bg (73)
10		24h , PhCH ₂ -CH=CH	51bh (65)
11		3r ,	51br (77)
12		3a , Ph	51bm (0)

a) Rendimiento del compuesto aislado después de purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice.

Por último, se decidió explorar la adición de diferentes ácidos borónicos en esta transformación. El empleo del ácido fenilvinilborónico **24c** con un sustituyente electroatractor en el anillo aromático permitió obtener el producto de carboboración con buen rendimiento (Tabla 30, entrada 7), al igual que la sustitución con un grupo electrodonador (Tabla 30, entrada 8). La reacción también tuvo lugar al emplear otros ácidos vinilborónicos como el ácido ciclohexilvinilborónico **24g** y el ácido bencilvinilborónico **24h** (Tabla 30, entradas 9 y 10), así como al emplear el ácido heteroarilborónico **3r** (Tabla 30, entrada 11), si bien no tuvo lugar con el ácido fenilborónico **3a** (Tabla 30, entrada 12).

A la vista de estos resultados, decidimos explorar la reacción del ácido fenilvinilborónico **24a** con otros heterociclos diferentes de los azoles. Sintetizamos la quinolina **48a**, la cual se hizo reaccionar con el ácido fenilvinilborónico **24a** en presencia de ácido tartárico. En el espectro de masas del crudo de reacción se detectó la formación del correspondiente oxaborol-2-ol junto con el producto de su protodesborilación **52aa**. Sin embargo, en este caso el oxaborol-2-ol no fue estable al aislamiento, y tras purificación en columna cromatográfica se obtuvo únicamente el producto de protodesborilación **50aa** como mezcla de isómeros *Z/E* 40:60 (Esquema 109).



Esquema 109. Reacción de la quinolina **48a** con el ácido 2-fenilvinilborónico **24a** activada por ácido tartárico

Finalmente, se evaluó la necesidad de la presencia del átomo de nitrógeno en el sistema heterocíclico en posición contigua a la cadena alquínica. De este modo, empleando los materiales de partida **48b**, **48c** y **48d**, en los que el anillo aromático era un fenilo, 3-piridina y 4-piridina, respectivamente (Figura 16), se recuperó únicamente el material de partida inalterado. Estos resultados confirman la necesidad de la presencia de un átomo de nitrógeno en la posición 2 del anillo aromático para que la transformación tenga lugar.

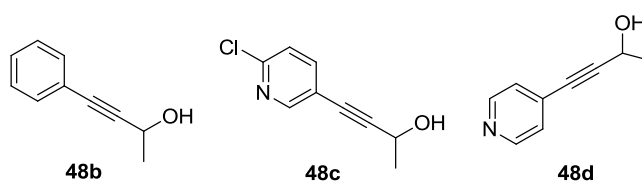
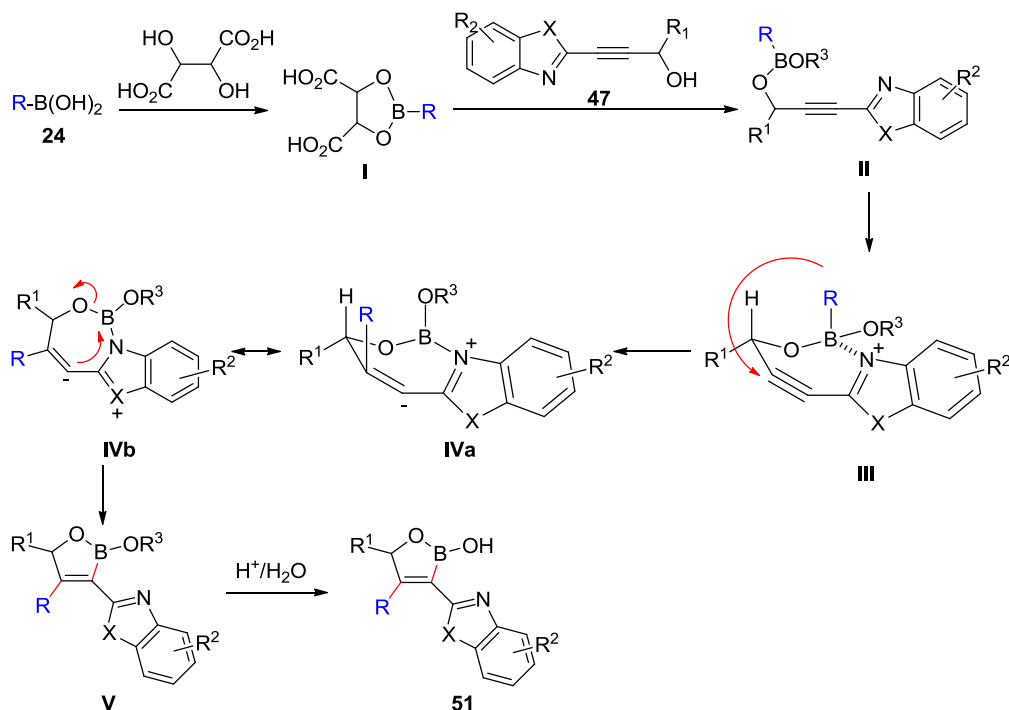


Figura 16. Alcoholes propargílicos estudiados en la reacción con el ácido 2-fenilvinilborónico **24a** activada por ácido tartárico

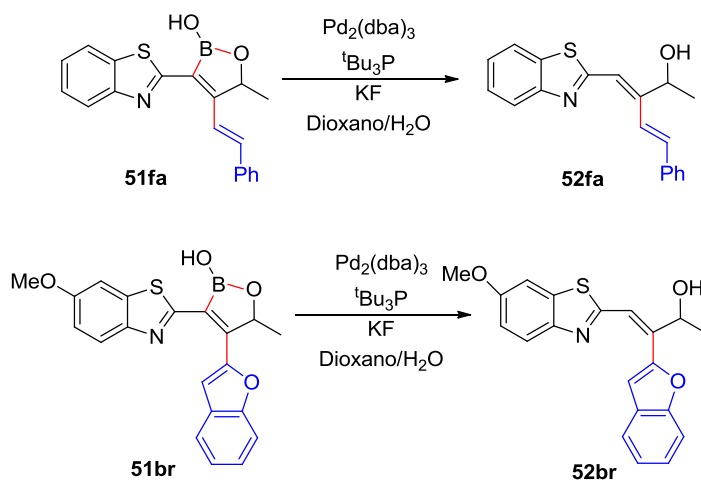
Un posible curso de reacción que permite justificar estos resultados se muestra en el Esquema 110. La transesterificación del boronato **I** (generado a partir del ácido

borónico de partida y el ácido tartárico) con el átomo de oxígeno del alcohol propargílico daría lugar al intermedio **II**. La coordinación del átomo de boro con el átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico en posición contigua a la cadena generaría un ciclo de 7 eslabones (**III**). La adición intramolecular del resto carbonado unido al átomo de boro a la posición β del alquino, la más electrodeficiente, permitiría la formación de los enlaces C-C y C-B del oxaborol. La hidrólisis final del éster borónico así generado **IV** conduciría a la formación de los oxaborol-2-oles **51**.



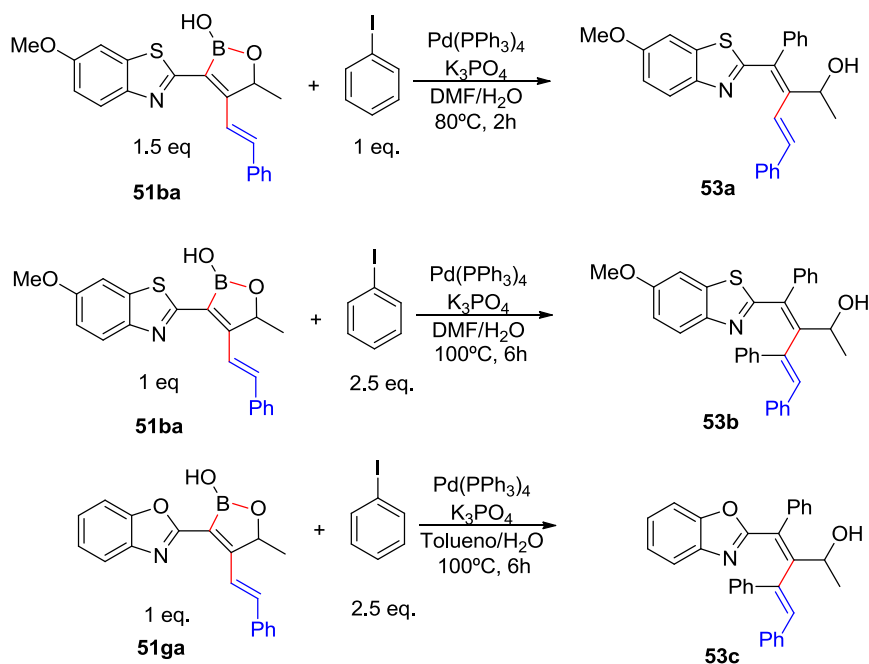
Esquema 110. Curso de reacción propuesto para la reacción de carboboración

Los oxaborol-2-oles así obtenidos pudieron ser sometidos a una reacción de protodesborilación para dar lugar a alquenos trisustituídos estereoselectivamente (Esquema 111).



Esquema 111. Protodesborilación de los hemiésteres borónicos **51**

Por otra parte, los oxaborol-2-oles **51** generados en esta reacción de carboboración pueden constituir intermedios de síntesis útiles para la síntesis estereocontrolada de alquenos tetrasustituídos. Así por ejemplo, el oxaborociclo **51ba** se hizo reaccionar con iodobenceno (1.0 eq.) mediante un acoplamiento de Suzuki catalizado por Pd(0), obteniendo el alqueno tetrasustituído **53a**. Adicionalmente, la reacción con iodobenceno (2.5 eq.) de los compuestos **51ba** y **51ga** condujo a la formación de los compuestos **53b** y **53c** como consecuencia de un acoplamiento de Suzuki y una reacción de Heck sobre el resto estirilo (Esquema 112).



Esquema 112. Reacciones de Suzuki con los hemiésteres borónicos **51**

4. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha conseguido por primera vez la adición de ácidos vinilborónicos a alquenil- y alquinilheterociclos en ausencia de metal de transición, empleando como activante del proceso ácido tartárico. Las reacciones han sido completamente regioselectivas, adicionándose el ácido borónico al carbono β de la cadena. En el caso de las adiciones a alquinilheterociclos, se ha obtenido únicamente el alqueno *E*. No obstante, estas reacciones han demostrado ser sensibles a la sustitución en posición β .

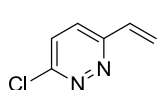
Por otra parte, se ha desarrollado la primera reacción de carboboración de alquinos empleando ácidos borónicos en ausencia de metal de transición. La reacción tiene lugar con ácidos vinilborónicos diferentemente sustituidos, incluidos los ácidos arilvinilborónicos con grupos electrodonadores y electroattractores. Los oxaborol-2-oles así generados han podido ser transformados posteriormente para obtener alquenos tri- y tetrasustituídos estereoselectivamente.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

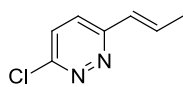
Síntesis de 45a:



A una disolución de 3-iodo-6-cloropiridazina (30.5 mg, 0.127 mmol) y el complejo piridina-anhídrido vinilborónico (30.8 mg, 0.127 mmol, 1 eq.) en dioxano/H₂O 3:1 (4.2 mL) se adicionó NaHCO₃ (122.0 mg, 1.45 mmol, 11.4 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (7.4 mg, 6.5 · 10⁻³ mmol, 0.05 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante 20 h. bajo atmósfera de Ar. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase t.a. y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla AcOEt/H₂O. Las fases fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo fue purificado mediante columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3) obteniéndose el producto como un sólido blanco (12.3 mg, 69%) (p.f. 158-160°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.03 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.23 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH=CH₂) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 157.5 (C-CH=CH₂), 155.6 (C-Cl), 133.5 (CH=CH₂), 128.4 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 121.9 (CH=CH₂) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 2991, 2832, 1591, 1542 cm⁻¹. **MS** m/z 141 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₆H₅ClN₂ (140.57): Calculado C: 51.27, H: 3.59. Encontrado C: 51.23, H: 3.62.

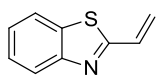
Síntesis de 45b:



A una disolución de 3-iodo-6-cloropiridazina (53.9 mg, 0.224 mmol) y ácido *trans*-propenilborónico (19.3 mg, 0.224 mmol, 1 eq.) en dioxano (0.7 mL) se adicionó NaHCO₃ 2M 0.22 mL, 0.448 mmol, 2 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (13.0 mg, 0.011 mmol, 0.05 eq.) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche bajo atmósfera de Ar. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase t.a. y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla AcOEt/H₂O. Las fases fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo fue purificado mediante columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3) obteniéndose el producto como un sólido blanco (14.5 mg, 42%) (p.f. 162-164°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.77 (dc, $J = 16.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, Me-CH=CH), 6.70 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, Me-CH=CH), 2.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_3 -CH=CH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 155.7 (C-CH=CH), 155.1 (C-Cl), 133.9 (Me-CH=CH₂), 129.8 (CH_{Ar}), 128.6 (Me-CH=CH), 125.1 (CH_{Ar}), 18.3 (CH_3) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 2990, 2830, 1591, 1542 cm^{-1} . **MS** m/z 155 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2$ (154.60): Calculado C: 54.38, H: 4.56. Encontrado C: 54.33, H: 4.57.

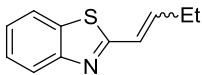
Síntesis de 45d:



A una suspensión de bromometiléntrifenilfosforano (656.6 mg, 1.838 mmol, 3 eq.) en THF (3.8 mL) a -40°C bajo atmósfera de Ar se adicionó gota a gota BuLi (1.6 M en hexano, 1.1 mL, 1.716 mmol, 2.8 eq.) durante 15 min. La mezcla se agitó a -10°C durante 1 h, y se volvió a enfriar a -30°C . Se adicionó el bezotiazol-2-carbaldehído (100.0 mg, 0.612 mmol) disuelto en THF (0.4 mL) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Transcurrido este tiempo, se adicionó H_2O y la mezcla fue extraída con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica lavó con H_2O y NaCl sat. La fase orgánica secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo fue purificado mediante columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 9:1) obteniéndose el producto como un aceite incoloro (52.2 mg, 53%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.0 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$), 7.35-7.51 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 7.05 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH=CH₂), 6.19 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.76 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH=CH₂) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 167.7 (N=C-S), 154.1 (N-C-CH_{Ar}), 135.8 (S-C-CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 125.4 (CH=CH₂), 124.8 (CH_{Ar}), 122.7 (CH=CH₂), 121.2 (CH_{Ar}), 119.6 (CH_{Ar}) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3064, 2978, 2932, 1788, 1594, 1560, 1515, 1456 cm^{-1} . **MS** m/z 162 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_9\text{H}_7\text{NS}$ (161.22): Calculado C: 67.05, H: 4.38. Encontrado C: 67.12, H: 4.37.

Síntesis de 45e:

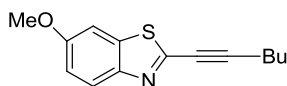


A una disolución de bezotiazol-2-carbaldehído (300.0 mg, 1.83 mmol, 1 eq.) en MeOH (4.0 mL) se adicionó poco a poco NaBH_4 (83.4 mg, 2.20 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se concentró a vacío y se adicionó NaCl sat. La mezcla se neutralizó con HCl 5% y fue extraída con AcOEt. La fase orgánica secó sobre MgSO_4 , filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 (28.9 mL) y se adicionó cloruro de tionilo gota a gota (0.67 mL, 9.15 mmol, 5 eq.). La mezcla se matuvo a reflujo durante 2h. y tras enfriar a t.a., el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en tolueno (0.8 mL) y se adicionó PPh_3 (528 mg, 2.013 mmol, 1.1 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La sal que precipitó fue filtrada y se lavó con tolueno frío y éter de petróleo. A una disolución de la sal (610 mg, 1.37 mmol) en tolueno (13.7 mL) se adicionó $^t\text{BuOK}$ (169.2 mg, 1.507 mmol, 1.1 eq.). Después de agitar 3 h. a t.a., se adicionó gota a gota el aldehído (0.15 mL, 2.05 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el disolvente fue evaporado a vacío. El producto fue

purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 8:2) obteniéndose el producto como un aceite incoloro como mezcla *E/Z* 1:1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-N), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-S), 7.35-7.51 (m, 2H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}), 6.56 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CH=CH-CH₂), 6.13 (dt, J = 15.3 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, CH=CH-CH₂), 2.06 (cd, J = 7.4 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, CH=CH-CH₂), 0.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CH-CH₂-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 166.3 (N=C-S), 157.4 (CH=CH-CH₂), 153.6 (N-C), 135.2 (S-C), 126.3 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 122.6 (CH=CH-CH₂), 119.8 (CH_{Ar}), 118.8 (CH_{Ar}), 24.3 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3061, 2978, 2932, 1785, 1561, 1515, 1277 cm⁻¹. **MS** m/z 190 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₁H₁₁NS (189.28): Calculado C: 69.80, H: 5.86. Encontrado C: 69.78, H: 5.83.

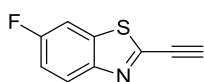
Síntesis de 46b:



A una disolución de 2-amino-6-metoxibenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO₂ (306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H₂O (1 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O y NaCl sat., y secada sobre MgSO₄. El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodo-6-metoxibenzotiazol así obtenido (315.1 mg, 1.08 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2.2 mL) y se adicionó Et₃N (1.1 mL), 1-hexino (0.18 mL, 1.623 mmol, 1.5 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.58 mg, 0.011 mmol, 0.01 eq.) y CuI (2.05 mg, 0.011 mmol, 0.01 eq.). La mezcla se agitó a 65°C durante 6 h. Se enfrió a t.a. y se diluyó con Et₂O (15 mL). La mezcla filtró a través de gel de sílice y el disolvente fue eliminado *a vacío* en el rotavapor. El producto fue purificado en columna cromatográfica (CH₂Cl₂:MeOH 95:5) obteniendo 194.9 mg (62%) de un sólido blanco (p.f. 142-144°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-N), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-S), 7.02 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CC-CH₂), 1.38-1.61 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (N=C-S), 156.9 (C-OMe), 146.2 (N-C), 134.7 (S-C), 124.5 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 106.6 (CH_{Ar}), 81.5 (Het-CC), 72.5 (Het-CC), 55.45 (OCH₃), 31.2 (CH₂), 20.8 (CH₂), 18.5 (CH₂), 13.2 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 2937, 2154, 1592, 1435 cm⁻¹. **MS** m/z 246 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₄H₁₅NOS (245.34): Calculado C: 68.54, H: 6.16. Encontrado C: 68.60, H: 6.14.

Síntesis de 46d:

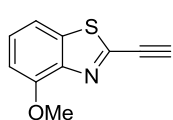


A una disolución de 2-amino-6-fluorobenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO₂

(306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H₂O (1 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O y NaCl sat., y secada sobre MgSO₄. El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodo-6-fluorobenzotiazol así obtenido (2.97 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (3.7 mL) y se adicionó Et₃N (1.8 mL), trimetilsililacetileno (0.82 mL, 5.94 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (41.6 mg) y CuI (11.9 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 1 h. Se enfrió a t.a. y se filtró a través de gel de sílice. El disolvente fue eliminado *a vacío* en el rotavapor. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 9:1) obteniendo 448 mg (65%) de un sólido que se disolvió en MeOH (13.4 mL) y se adicionó lentamente KF (448 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. a t.a. y el disolvente fue evaporado a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 9:1) obteniendo 248 mg (78%) de un sólido amarillo (p.f. 133-135°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.19 (dt, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.53 (s, 1H, CCH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.2 (N=C-S), 162.3 (C-F), 155.8 (C-F), 148.9 (N-C), 148.8 (N-C), 135.6 (S-C), 135.5 (S-C), 124.9 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 114.3 (CH_{Ar}), 113.6 (CH_{Ar}), 110.4 (CH_{Ar}), 109.7 (CH_{Ar}), 83.9 (CCH), 77.27 (CCH) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3304, 2935, 2151, 1592, 1448 cm⁻¹. **MS** *m/z* 178 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₉H₄FNS (177.20): Calculado C: 61.00, H: 2.28. Encontrado C: 61.09, H: 2.25.

Síntesis de 46e:

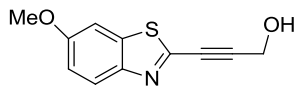


A una disolución de 2-amino-4-metoxibenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO₂ (306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H₂O (1 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O y NaCl sat., y secada sobre MgSO₄. El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodo-4-metoxibenzotiazol así obtenido (2.774 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (3.5 mL) y se adicionó Et₃N (1.7 mL), trimetilsililacetileno (0.77 mL, 5.548 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38.8 mg) y CuI (11.1 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 1 h. Se enfrió a t.a. y filtró a través de gel de sílice. El disolvente fue eliminado *a vacío* en el rotavapor. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 9:1) obteniendo 292 mg (40%) de un sólido que se disolvió en MeOH (8.5 mL) y se adicionó lentamente KF (292 mg). La mezcla se agitó durante 30 min. a t.a. y el disolvente fue evaporado a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 9:1) obteniendo 178.2 mg (84%) de un sólido blanco (p.f. 130-132°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.41 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.85-6.93 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 1H, CCH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6 (N=C-S),

151.8 (C-OMe), 135.5 (S-C), 133.5 (N-C), 122.0 (CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 108.4 (CH_{Ar}), 83.2 (CCH), 77.3 (CCH), 56.0 (OCH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3301, 2938, 2151, 1593, 1448 cm⁻¹. **MS** m/z 190 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₀H₇NOS (189.23): Calculado C: 63.47, H: 3.73. Encontrado C: 63.51, H: 3.76.

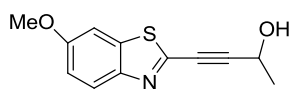
Síntesis de 47a:



A una disolución de 2-amino-6-metoxibenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO₂ (306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H₂O (1 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O y NaCl sat., y secada sobre MgSO₄. El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodo-6-metoxibenzotiazol así obtenido (752.0 mg, 2.583 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (3.2 mL) y se adicionó Et₃N (1.6 mL), 2-propinol (0.30 mL, 5.166 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36.1 mg) y CuI (10.3 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. Se enfrió a t.a. y filtró a través de gel de sílice. El disolvente fue eliminado *a vacío*. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 1:1) obteniendo 421.5 mg (74%) de un sólido blanco (p.f. 128-130°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-N), 7.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-S), 7.12 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 4.58 (s, 2H, CH₂-OH), 3.88 (s, 3H, O-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (N=C-S), 156.9 (C-OMe), 146.1 (N-C), 134.7 (S-C), 124.7 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 106.8 (CH_{Ar}), 80.7 (CC), 76.3 (CC), 55.9 (OCH₃), 51.7 (CH₂) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3302, 2937, 2152, 1592, 1448 cm⁻¹. **MS** m/z 220 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₁H₉NO₂S (219.26): Calculado C: 60.26, H: 4.14. Encontrado C: 60.22, H: 4.17.

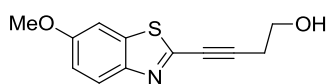
Síntesis de 47b:



A una disolución de 2-amino-6-metoxibenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO₂ (306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H₂O (1 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O y NaCl sat., y secada sobre MgSO₄. El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodo-6-metoxibenzotiazol así obtenido (360.4 mg, 1.24 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1.5 mL) y se adicionó Et₃N (0.8 mL), 3-butin-2-ol (0.19 mL, 2.48 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.3 mg) y CuI (5.0 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. Se enfrió a t.a. y filtró a través de gel de sílice. El disolvente fue eliminado *a vacío*. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 1:1) obteniendo 221.3 mg (76%) de un sólido amarillo pálido (p.f. 129-131°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-N}$), 7.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-S}$), 7.10 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}\text{-C-OMe}$), 4.83 (c, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH-CH_3), 3.87 (s, 3H, O-CH_3), 1.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 163.7 ($\text{N}=\text{C-S}$), 156.9 (C-OMe), 146.2 (N-C), 134.7 (S-C), 124.5 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 106.6 (CH_{Ar}), 81.3 (CC), 76.9 (CC), 56.6 (CH-OH), 55.4 (OCH_3), 21.9 (CH_3) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3302, 2939, 2152, 1592, 1446 cm^{-1} . **MS** m/z 234 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (233.29): Calculado C: 61.78, H: 4.75. Encontrado C: 61.72, H: 4.77.

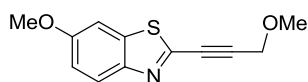
Síntesis de 47c:



A una disolución de 2-amino-6-metoxibenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO_2 (306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H_2O (1 mL) a 0°C . La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H_2O y NaCl sat., y secada sobre MgSO_4 . El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodo-6-metoxibenzotiazol así obtenido (537.0 mg, 1.84 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.3 mL) y se adicionó Et_3N (1.1 mL), 3-butanol (0.28 mL, 3.69 mmol, 2 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25.8 mg) y CuI (7.3 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. Se enfrió a t.a. y filtró a través de gel de sílice. El disolvente fue eliminado *a vacío*. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano: AcOEt 1:1) obteniendo 398.1 mg (93%) de un sólido blanco (p.f. $121\text{-}123^\circ\text{C}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-N}$), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-S}$), 7.08 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}\text{-C-OMe}$), 3.90 (c, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, O-CH_3), 2.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 163.1 ($\text{N}=\text{C-S}$), 156.9 (C-OMe), 146.5 (N-C), 135.0 (S-C), 124.5 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 106.6 (CH_{Ar}), 81.0 (CC), 73.9 (CC), 60.5 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 21.3 (CH_2) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3302, 1295, 2937, 2150, 1592, 1431 cm^{-1} . **MS** m/z 234 ($\text{M} + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (233.29): Calculado C: 61.78, H: 4.75. Encontrado C: 61.73, H: 4.76.

Síntesis de 47d:

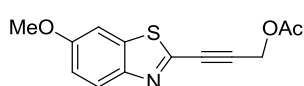


A una disolución de 2-amino-6-metoxibenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO_2 (306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H_2O (1 mL) a 0°C . La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H_2O y NaCl sat., y secada sobre MgSO_4 . El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodo-6-metoxibenzotiazol así obtenido (672.0 mg, 2.308 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.9 mL) y se adicionó Et_3N (1.4 mL), 3-

metoxipropino (0.4 mL, 4.62 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32.3 mg) y CuI (9.2 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. Se enfrió a t.a. y filtró a través de gel de sílice. El disolvente fue eliminado *a vacío*. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3) obteniendo 506.2 mg (94%) de un sólido blanco (p.f. 131-133°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-N), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-S), 7.11 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 4.40 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, O-CH₃), 3.48 (s, 3H, O-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (N=C-S), 156.9 (C-OMe), 146.1 (N-C), 134.7 (S-C), 124.7 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 106.8 (CH_{Ar}), 80.1 (CC), 76.7 (CC), 57.1 (CH₃), 57.0 (CH₂), 55.9 (OCH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3290, 1295, 2940, 2135, 1587, 1487 cm⁻¹. **MS** *m/z* 234 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₂H₁₁NO₂S (233.29): Calculado C: 61.78, H: 4.75. Encontrado C: 61.79, H: 4.77.

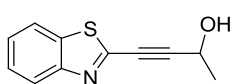
Síntesis de 47e:



A una disolución de **47a** (40.0 mg, 0.182 mmol) en CH₂Cl₂ (0.4 mL) se adicionó DMAP (2.2 mg, 0.018 mmol, 0.1 eq.) y se enfrió a 0°C. Se adicionó Et₃N (0.028 mL, 0.201 mmol, 1.1 eq.) y Ac₂O (0.019 mL, 0.201 mmol, 1.1 eq.). Después de agitar 4 h a t.a., se adicionó una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos secaron con MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3) obteniendo 31.2 mg (66%) de un sólido blanco (p.f. 138-139°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-N), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-S), 7.12 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 4.96 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 3H, O-CH₃), 2.15 (s, 3H, CO-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (C=O), 163.9 (N=C-S), 156.9 (C-OMe), 146.1 (N-C), 134.7 (S-C), 124.7 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 106.8 (CH_{Ar}), 79.4 (CC), 79.0 (CC), 55.4 (CH₃), 51.7 (CH₂), 20.2 (CO-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3291, 1297, 2940, 2137, 1724, 1487 cm⁻¹. **MS** *m/z* 262 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₃H₁₁NO₃S (261.30): Calculado C: 59.76, H: 4.24. Encontrado C: 59.79, H: 4.27.

Síntesis de 47f:

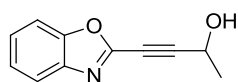


A una disolución de 2-aminobenzotiazol (400 mg, 2.22 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (1.3 g) en acetonitrilo (8.9 mL), se adicionó gota a gota durante 30 minutos una disolución de NaNO₂ (306.3 mg, 4.44 mmol, 2 eq.) y KI (958.0 mg, 5.77 mmol, 2.6 eq.) en H₂O (1 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a t.a. durante la noche. Entonces se adicionó agua, y se ajustó el pH a 9 con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con H₂O y NaCl sat., y secada sobre MgSO₄. El desecante fue eliminado por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 2-iodobenzotiazol así obtenido (3.995 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5.0 mL) y se adicionó Et₃N (2.5 mL), 3-butin-2-ol (0.63 mL, 7.99 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (55.9

mg) y CuI (16.0 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 h. Se enfrió a t.a. y filtró a través de gel de sílice. El disolvente fue eliminado *a vacío*. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 1:1) obteniendo 524.1 mg (64%) de un sólido amarillo pálido (p.f. 128-130°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, **CH**_{Ar}-C-X), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **CH**_{Ar}-C-X), 7.40-7.55 (m, 2H, **CH**_{Ar}), 4.85 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H, **CH**-CH₃), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.7 (N=C-S), 151.9 (N-C), 134.2 (S-C), 126.2 (**CH**_{Ar}), 125.4 (**CH**_{Ar}), 123.9 (**CH**_{Ar}), 123.7 (**CH**_{Ar}), 81.3 (CC), 76.9 (CC), 56.6 (CH-OH), 23.8 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3305, 2939, 2152, 1587, 1529 cm⁻¹. **MS** m/z 204 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₁H₉NOS (203.26): Calculado C: 65.00, H: 4.46. Encontrado C: 65.10, H: 4.38.

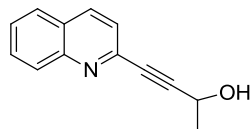
Síntesis de 47g:



A una disolución de 2-clorobenzoxazol (300 mg, 1.953 mmol) en DMF (14.6 mL) se adicionó Et₃N (0.54 mL, 3.907 mmol, 2 eq.), 3-butin-2-ol (0.31 mL, 3.907 mmol, 2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (27.4 mg, 0.039 mmol, 0.02 eq.) y CuI (26.0 mg, 0.137 mmol, 0.07 eq.). La mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar a 40°C durante la noche. Se enfrió a t.a. y se diluyó con AcOEt. La fase orgánica lavó con H₂O, secó sobre MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 6:4) obteniendo 162.3 mg (44%) de un sólido amarillo (p.f. 114-116°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.76 (m, 1H, **CH**_{Ar}), 7.45-7.52 (m, 1H, **CH**_{Ar}), 7.32-7.43 (m, 2H, **CH**_{Ar}), 4.86 (c, *J* = 6.6 Hz, 1H, **CH**-CH₃), 1.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (N=C-S), 150.2 (O-C), 140.5 (N-C), 124.9 (**CH**_{Ar}), 124.7 (**CH**_{Ar}), 120.9 (**CH**_{Ar}), 112.1 (**CH**_{Ar}), 88.2 (CC), 63.4 (CC), 54.6 (CH-OH), 24.0 (CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3301, 2941, 2150, 1586 cm⁻¹. **MS** m/z 188 (M + 1)⁺. **Análisis elemental** de C₁₁H₉NO₂ (187.19): Calculado C: 70.58, H: 4.85. Encontrado C: 70.70, H: 4.81.

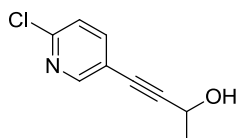
Síntesis de 48a:



A una disolución de 2-cloroquinolina (300 mg, 1.833 mmol) en Et₃N (14.7 mL) se adicionó el 3-butin-2-ol (0.17 mL, 2.200 mmol, 1.2 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (128.7 mg, 0.183 mmol, 0.10 eq.) y CuI (69.8 mg, 0.367 mmol, 0.20 eq.). La mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar a 80°C durante la noche. Se enfrió a t.a. y se adicionó una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL). Las fases fueron separadas y la fase orgánica se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO₄, se filtró el desecante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 1:1) obteniendo 143.3 mg (40%) de un sólido amarillo (p.f. 103-105°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7. 50-8.12 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.66-7.83 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.42-7.56 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.87 (c, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH-CH_3), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 147.3 (N-C), 143.3 (N-C), 135.9, (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 90.6 (CC), 80.7 (CC), 60.4 (CH-OH), 30.6 (CH_3) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3240, 3068, 2964, 2223, 1593 cm^{-1} . **MS** m/z 198 ($M + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ (197.23): Calculado C: 79.16, H: 5.62. Encontrado C: 79.10, H: 5.65.

Síntesis de 48c:



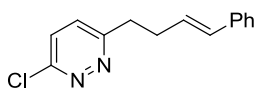
A una disolución de 2-cloro-5-iodopiridina (200 mg, 0.835 mmol) en DMSO (2 mL) se adicionó el 3-butin-2-ol (0.13 mL, 1.67 mmol, 2 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11.7 mg, 0.017 mmol, 0.02 eq.) y CuI (15.0 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.). La mezcla se agitó bajo atmósfera de Ar a 40°C durante la noche. Se enfrió a t.a. y se adicionó H_2O (15 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO_4 , se filtró el desecante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano: AcOEt 1:1) obteniendo 87.9 mg (56%) de un sólido amarillo (p.f. 69-71°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H, N- CH_{Ar}), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{CH}_{\text{Ar}}$), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{CH}_{\text{Ar}}$), 4.70 (c, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH-CH_3), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 156.5 (N-CH), 153.0 (C-Cl), 147.6 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 1120.5 (C_{Ar}), 98.5 (CC), 78.0 (CC), 64.7 (CH-OH), 31.2 (CH_3) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3305, 3029, 2980, 2240, 1635, 1322 cm^{-1} . **MS** m/z 182 ($M + 1$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}$ (181.62): Calculado C: 59.52, H: 4.44. Encontrado C: 59.48, H: 4.47.

5.2. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALQUENOS SUSTITUIDOS CON UN HETEROCICLO AROMÁTICO

Procedimiento general: El alquenilheterociclo de partida **45** (1 eq.), el ácido borónico **24** (2 eq.) y el ácido tartárico (1 eq.) se disolvieron en CH_2Cl_2 anh. (4 mL/mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución saturada de Na_2CO_3 (15 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO_4 , el desecante fue filtrado y se evaporó el disolvente a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano: AcOEt 6:4).

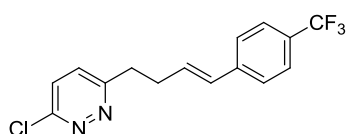
Síntesis de 49aa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 24.0 mg (0.171 mmol) de **45a**, 50.5 mg (0.341 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24a** y 25.6 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.7 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 27.1 mg (65%) de un sólido blanco (p.f. 135-137°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $\text{N-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 7.09-7.28 (m, 6H, H_{Ar}), 6.34 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6.15 (dt, $J = 16.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$), 3.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.64 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.3 (N-C_{Ar}), 155.3 (N-C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 131.7 (CH=CH-Ph), 129.0 (CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.3 ($\text{N-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 128.2 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$), 127.4 (CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 35.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 32.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}$) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3100, 2980, 2940, 1590, 1540, 1480 cm^{-1} . **MS** m/z 245 ($\text{M} + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (244.08): Calculado C: 68.71, H: 5.35. Encontrado C: 68.52, H: 5.38.

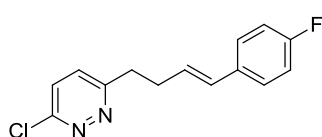
Síntesis de 49ab:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 24.0 mg (0.171 mmol) de **45a**, 73.8 mg (0.341 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24b** y 25.6 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.7 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 18.1 mg (34%) de un sólido blanco (p.f. 131-133°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6.27 (dt, $J = 16.0$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$), 3.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.69 (c, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 162.3 (N-C_{Ar}), 155.3 (N-C_{Ar}), 131.2 ($\text{CH=CH-pCF}_3\text{Ph}$), 128.9 ($\text{N-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 126.4 (4CH_{Ar}), 125.7 ($\text{N-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 125.6 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH-pCF}_3\text{Ph}$), 35.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 29.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}$) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3100, 2985, 2940, 1585, 1540, 1485 cm^{-1} . **MS** m/z 313 ($\text{M} + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2$ (312.72): Calculado C: 57.61, H: 3.87. Encontrado C: 57.28, H: 3.94.

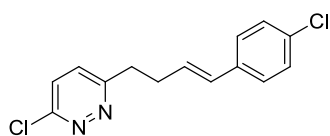
Síntesis de 49ac:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 24.0 mg (0.171 mmol) de **45a**, 56.6 mg (0.341 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24c** y 25.6 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.7 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 25.6 mg (57%) de un sólido blanco (p.f. 132-134°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{N-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{N-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 7.17-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86-6.95 (m, 3H, H_{Ar}), 6.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6.07 (dt, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$), 3.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.64 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 176.5 (F-C_{Ar}), 174.9 (F-C_{Ar}), 162.2 (N-C_{Ar}), 155.5 (N-C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 130.7 (2CH), 129.4 ($\text{N-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 129.0 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH-pFPh}$), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 115.7 (CH_{Ar}), 115.4 (CH_{Ar}), 35.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 29.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH}$) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 3100, 2980, 2940, 1585, 1540, 1485 cm^{-1} . **MS** m/z 263 ($\text{M} + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2$ (262.71): Calculado C: 64.01, H: 4.60. Encontrado C: 63.92, H: 4.62.

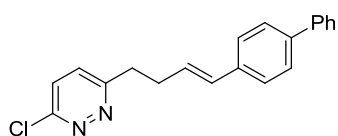
Síntesis de 49ad:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 24.0 mg (0.171 mmol) de **45a**, 62.2 mg (0.341 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24d** y 25.6 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.7 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 30.1 mg (63%) de un sólido blanco (p.f. 132-134°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.17 (s, 4H, **H**_{Ar}), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6.14 (dt, J = 16.0 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CH₂-CH=CH-Ph), 3.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H, C_{Ar}-CH₂-CH₂), 2.64 (c, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH=CH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (N-C_{Ar}), 149.1 (N-C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 130.5 (CH=CH-pClPh), 129.1 (CH_{Ar}), 128.9 (N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH₂-CH=CH-pClPh), 127.4 (2CH_{Ar}), 35.3 (C_{Ar}-CH₂-CH₂), 32.6 (CH₂-CH₂-CH=CH) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3100, 2980, 2940, 1585, 1540, 1485 cm⁻¹. **MS** m/z 280 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₀H₁₇ClN₂ (320.82): Calculado C: 74.88, H: 5.34. Encontrado C: 74.92, H: 5.39.

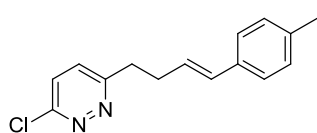
Síntesis de 49aj:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 24.0 mg (0.171 mmol) de **45a**, 76.4 mg (0.341 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24j** y 25.6 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.7 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 34.0 mg (62%) de un sólido blanco (p.f. 138-140°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.22-7.56 (m, 10H, **H**_{Ar}), 6.38 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6.20 (dt, J = 15.9 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, CH₂-CH=CH-Ph), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H, C_{Ar}-CH₂-CH₂), 2.67 (c, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH=CH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 165.4 (N-C_{Ar}), 155.3 (N-C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 131.3 (CH=CH-BiPh), 129.7 (C_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.5 (N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 128.2 (CH₂-CH=CH-BiPh), 127.4 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.1 (2CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 35.6 (C_{Ar}-CH₂-CH₂), 32.7 (CH₂-CH₂-CH=CH) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3100, 2980, 2940, 1590, 1540, 1480 cm⁻¹. **MS** m/z 321 (M + 1). **Análisis elemental** de C₁₄H₁₂Cl₂N₂ (279.16): Calculado C: 60.23, H: 4.33. Encontrado C: 60.31, H: 4.28.

Síntesis de 49ak:

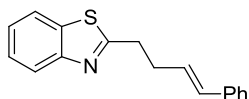


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 24.0 mg (0.171 mmol) de **45a**, 55.6 mg (0.341 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24k** y 25.6 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.7 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 27.9 mg (63%) de un sólido blanco (p.f. 136-138°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.11-7.16 (m, 2H, **H**_{Ar}), 6.99-7.05 (m, 2H, **H**_{Ar}), 6.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=CH-pMePh), 6.10 (dt, J = 15.9 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CH₂-CH=CH-Ph),

3.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $C_{Ar}-CH_2-CH_2$), 2.62 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH=CH$), 2.25 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (N- C_{Ar}), 155.3 (N- C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 131.5 ($CH=CH-pMePh$), 129.4 ($2CH_{Ar}$), 129.0 (CH_{Ar}), 128.1 (N- $C_{Ar}-CH_{Ar}$), 127.2 ($CH_2-CH=CH-pMePh$), 126.1 ($2CH_{Ar}$), 35.5 ($C_{Ar}-CH_2-CH_2$), 32.7 ($CH_2-CH_2-CH=CH$), 21.3 (CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3100, 2980, 2940, 1590, 1540, 1480 cm^{-1} . MS m/z 259 ($M + 1$). Análisis elemental de $C_{15}H_{15}ClN_2$ (258.75): Calculado C: 69.63, H: 5.84. Encontrado C: 69.55, H: 5.66.

Síntesis de 49da:



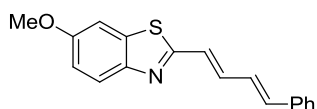
Siguiendo el procedimiento general, a partir de 27.6 mg (0.171 mmol) de **45d**, 50.5 mg (0.341 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24a** y 25.6 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.7 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 26.7 mg (59%) de un sólido blanco (p.f. 142-144°C).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, X- $C_{Ar}-CH_{Ar}$), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, X- $C_{Ar}-CH_{Ar}$), 7.16-7.52 (m, 7H, H_{Ar}), 6.51 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $CH=CH-Ph$), 6.30 (dt, $J = 15.8$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, $CH_2-CH=CH-Ph$), 3.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $C_{Ar}-CH_2-CH_2$), 2.81 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH=CH$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.2 (N- $C-S$), 153.4 (N- C), 137.4 (C_{Ar}), 135.4 (S- C), 131.7 ($CH=CH-Ph$), 128.6 ($2CH_{Ar}$), 128.3 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.2 ($2CH_{Ar}$), 126.1 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 121.7 ($CH=CH-Ph$), 34.3 ($C_{Ar}-CH_2-CH_2$), 32.8 ($CH_2-CH_2-CH=CH$) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3086, 2987, 2954, 1563 cm^{-1} . MS m/z 266 ($M + 1$). Análisis elemental de $C_{17}H_{15}NS$ (265.30): Calculado C: 76.94, H: 5.70. Encontrado C: 76.85, H: 5.59.

5.3. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALQUINILBENZOTIAZOLES

Procedimiento general: El alquénilheterociclo de partida **46** (1 eq.), el ácido borónico **24** (2 eq.) y el ácido tartárico (1 eq.) se disolvieron en CH_2Cl_2 anh. (4 mL/mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución saturada de Na_2CO_3 (15 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre $MgSO_4$, el desecante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 8:2).

Síntesis de 50aa:

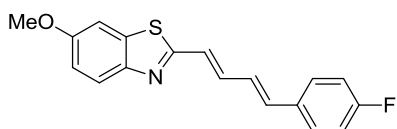


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.121 mmol) de **46a**, 36.0 mg (0.243 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24a** y 18.2 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.5 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 19.1 mg (54%) de un sólido blanco (p.f. 173-175°C).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, N- $C_{Ar}-CH_{Ar}$), 7.46-7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.40 (m, 6H, H_{Ar}), 7.06 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, $CH=CH-C-OMe$),

6.99 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH=CH-CH=CH), 6.92 (d, $J = 15.4$ Hz, C_{Ar}-CH=CH-CH=CH), 6.85 (d, $J = 15.6$ Hz, C_{Ar}-CH=CH-CH=CH), 3.89 (s, 3H, O-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (N-C-S), 158.1 (C-OMe), 148.7 (N-C), 137.2 (C_{Ar}), 137.1 (S-C), 136.7 (CH=CH-Ph), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.7 (Het-CH=CH), 127.2 (CH_{Ar}), 127.4 (CH-C-N), 127.0 (2CH_{Ar}), 125.8 (CH=CH-Ph), 123.6 (Het-CH=CH), 115.7 (CH-C-OMe), 104.3 (CH-C-S) 56.0 (O-CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 2925, 2852, 1602, 1488, 1263 cm⁻¹. MS m/z 294 (M + 1). Análisis elemental de C₁₈H₁₅NOS (293.38): Calculado C: 73.69, H: 5.15. Encontrado C: 73.61, H: 5.23.

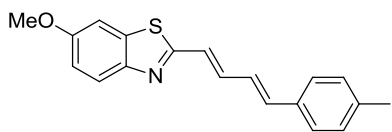
Síntesis de 50ac:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.121 mmol) de **46a**, 40.3 mg (0.243 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24c** y 18.2 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 23.4 mg (62%) de un sólido blanco (p.f. 175-177°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.42-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, S-CH_{Ar}-C_{Ar}-OMe), 7.21 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH=CH-CH=CH), 7.02-7.08 (m, 3H, H_{Ar}), 6.85-6.94 (m, 2H, CH=CH-CH=CH), 6.80 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH=CH-CH=CH), 3.88 (s, 3H, O-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (C-F), 164.5 (N-C-S), 161.3 (C-F), 158.1 (C-OMe), 136.9 (C-N), 136.0 (C-S), 135.8 (CH=CH-pFPh), 133.0 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.5 (pFPh-CH=CH), 127.4 (pFPh-CH=CH), 125.8 (Het-CH=CH), 125.8 (CH-C-N), 123.6 (Het-CH=CH), 116.1 (CH-C-OMe), 115.8 (CH_{Ar}), 115.7 (CH_{Ar}), 104.3 (CH-C-S) 56.0 (O-CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 2925, 2853, 1600, 1493, 1263 cm⁻¹. MS m/z 312 (M + 1). Análisis elemental de C₁₈H₁₄FNOS (311.37): Calculado C: 69.43, H: 4.53. Encontrado C: 69.61, H: 4.35.

Síntesis de 50ak:

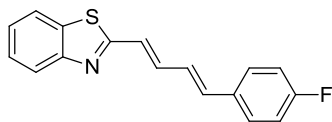


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.121 mmol) de **46a**, 39.4 mg (0.243 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24k** y 18.2 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 18.6 mg (50%) de un sólido blanco (p.f. 173-175°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.36-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, C-CH-C-S), 7.15-7.25 (m, 3H, 2H_{Ar} + CH=CH-CH=CH), 7.05 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, CH=CH-C-OMe), 6.94 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH=CH-CH=CH), 6.89 (d, $J = 15.5$ Hz, C_{Ar}-CH=CH-CH=CH), 6.82 (d, $J = 15.5$ Hz, C_{Ar}-CH=CH-CH=CH), 3.88 (s, 3H, O-CH₃), 2.36 (s, 3H, C-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.8 (N-C-S), 158.0 (C-OMe), 148.6 (N-C), 138.8 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 137.3 (S-C), 133.9 (CH=CH-Ph), 130.0 (Het-CH=CH), 129.6 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH-C-N), 127.0 (2CH_{Ar}), 126.8 (CH=CH-Ph), 123.5 (Het-CH=CH), 115.7 (CH-C-OMe), 104.3 (CH-C-S) 55.9 (O-CH₃), 21.5 (C-CH₃) ppm. IR (CH₂Cl₂) ν 2925, 2852,

1602, 1488, 1265 cm^{-1} . **MS** m/z 308 ($M + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NOS}$ (307.41): Calculado C: 74.23, H: 5.57. Encontrado C: 74.32, H: 5.53.

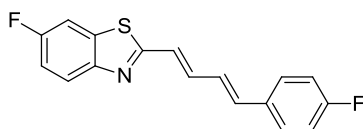
Síntesis de 50cc:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.4 mg (0.160 mmol) de **46c**, 62.5 mg (0.319 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24c** y 24.0 mg (0.160 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 27.9 mg (62%) de un sólido blanco (p.f. 176-178°C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, S- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, N- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.43-7.49 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34-7.39 (m, 1H, H_{Ar}), 7.32 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.03-7.09 (m, 2H, H_{Ar}), 6.95 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.92 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.84 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C-F), 164.7 (N- C-S), 161.4 (C-F), 154.0 (C-N), 138.1 (Het- $\text{CH}=\text{CH}$), 136.6 (pFPh- $\text{CH}=\text{CH}$), 134.5 (C-S), 132.9 (C_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 125.5 (Het- $\text{CH}=\text{CH}$), 123.0 (CH_{Ar}), 121.6 (pFPh- $\text{CH}=\text{CH}$), 116.2 (CH_{Ar}), 115.9 (CH_{Ar}) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 2927, 2853, 1600, 1491, 1263 cm^{-1} . **MS** m/z 282 ($M + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNS}$ (281.35): Calculado C: 72.57, H: 4.30. Encontrado C: 72.55, H: 4.33.

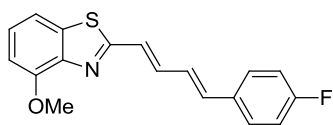
Síntesis de 50dc:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 26.1 mg (0.147 mmol) de **46d**, 48.9 mg (0.294 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24c** y 22.1 mg (0.147 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 25.1 mg (57%) de un sólido blanco (p.f. 177-179°C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, S- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.52 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, N- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.44-7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26 (dd, $J = 15.5$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 7.19 (td, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}-\text{C-F}$), 7.03-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 6.82-6.94 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 166.7 (C-F), 166.6 (C-F), 164.7 (N- C-S), 162.4 (C-F), 161.4 (C-F), 159.1 (C-N), 150.7 (C-N), 138.1 (Het- $\text{CH}=\text{CH}$), 136.7 (pFPh- $\text{CH}=\text{CH}$), 135.6 (C-S), 135.5 (C-S), 132.8 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.2 (Het- $\text{CH}=\text{CH}$), 127.2 (Het- $\text{CH}=\text{CH}$), 125.3 (pFPh- $\text{CH}=\text{CH}$), 124.0 (CH_{Ar}), 123.8 (CH_{Ar}), 116.2 (CH_{Ar}), 115.9 (CH_{Ar}), 115.3 (CH_{Ar}), 114.9 (CH_{Ar}), 108.1 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C-S}$), 107.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{C-S}$) ppm. **IR** (CH_2Cl_2) ν 2927, 1600, 1508, 1486, 1252 cm^{-1} . **MS** m/z 300 ($M + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ (299.34): Calculado C: 68.21, H: 3.70. Encontrado C: 68.27, H: 3.68.

Síntesis de 50ec:



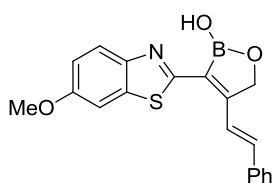
Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.121 mmol) de **46e**, 40.3 mg (0.243 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24c** y 18.2 mg (0.171 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 15.4 mg (41%) de un sólido blanco mezcla *E/Z* 85:15 (p.f. 175-177°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.50 (m, 3H, *H*_{Ar}), 7.20-7.35 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.97-7.10 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.84-6.93 (m, 2H, CH=CH-CH=CH), 6.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=CH-CH=CH), 4.05 (s, 3H, O-CH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 165.7 (N-C-S), 164.6 (C-F), 161.3 (C-F), 153.5 (C-OMe), 144.2 (C-S), 136.0 (CH=CH-pFPh), 132.9 (C-N), 132.9 (C-N), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.5 (Het-CH=CH), 127.4 (CH_{Ar}), 126.5 (Het-CH=CH), 126.0 (CH_{Ar}), 116.1 (CH_{Ar}), 115.8 (CH_{Ar}), 113.6 (CH=CH-pFPh), 106.7 (CH-C-S), 56.0 (O-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 2924, 2853, 1598, 1493, 1264 cm⁻¹. **MS** *m/z* 312 (M + 1). **Análisis elemental** de C₁₈H₁₄FNOS (311.37): Calculado C: 69.43, H: 4.53. Encontrado C: 69.57, H: 4.39.

5.4. ADICIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS A ALCOHOLES ARILPROPARGÍlicos: SÍNTESIS DE OXABOROLES

Procedimiento general: El alcohol propargílico de partida **47** (1 eq.), el ácido borónico **24** (2 eq.) y el ácido tartárico (1 eq.) se disolvieron en CH₂Cl₂ anh. (4 mL/mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución saturada de Na₂CO₃ (15 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3).

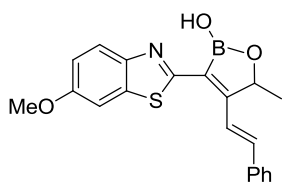
Síntesis de 51aa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30.0 mg (0.137 mmol) de **47a**, 40.5 mg (0.274 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24a** y 20.6 mg (0.137 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 30.1 mg (63%) de un sólido blanco (p.f. 103-105°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH-C-N), 7.65 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH=CH), 7.55-7.62 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.23-7.47 (m, 5H, *H*_{Ar}), 7.10 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 6.87 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH=CH), 5.07 (s, 2H, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (N=C-S), 158.2 (C_{Ar}-OMe), 158.0 (C-N), 146.6 (CH=CH-C), 136.4 (C_{Ar}), 135.9 (C-S), 135.6 (CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH=CH-Ph), 127.5 (2CH_{Ar}), 123.8 (CH=CH-Ph), 120.2 (CH-C-N), 116.2 (CH=CH-C-OMe), 104.0 (CH-C-S), 72.2 (CH₂), 56.0 (OCH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3619, 2980, 2929, 1734, 1715, 1525 cm⁻¹. **MS** *m/z* 350 (M + 1). **Análisis elemental** de C₁₉H₁₆BNO₃S (349.21): Calculado C: 65.35, H: 4.62. Encontrado C: 65.39, H: 4.60.

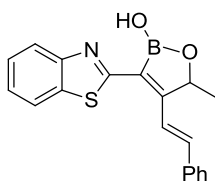
Síntesis de 51ba:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 35.0 mg (0.150 mmol) de **47b**, 44.4 mg (0.300 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24a** y 22.5 mg (0.150 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 40.9 mg (75%) de un sólido blanco (p.f. 105-107°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.57-7.70 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30-7.48 (m, 5H, H_{Ar}), 7.11 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 6.88 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 5.35 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CH-O), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (B-C=C), 161.8 (N-C-S), 158.2 (N-C_{Ar}), 146.7 (C-OMe), 136.8 (CH=CH-Ph), 136.4 (C-S), 136.1 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 123.8 (CH-C-N), 120.4 (CH=CH-Ph), 116.2 (CH=CH-C-OMe), 104.0 (CH-C-S), 78.8 (CH-O), 56.0 (OCH₃), 22.9 (CH-CH₃) ppm. **¹¹B NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 32.6 ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3861, 3800, 3711, 2978, 2929, 1734, 1717, 1521 cm⁻¹. **MS** m/z 364 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₀H₁₈BNO₃S (363.24): Calculado C: 66.13, H: 4.99. Encontrado C: 66.21, H: 4.96.

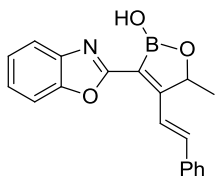
Síntesis de 51fa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 31.8 mg (0.156 mmol) de **47f**, 46.3 mg (0.313 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24a** y 23.4 mg (0.156 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 39.5 mg (76%) de un sólido blanco (p.f. 105-107°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H, X-C_{Ar}-CH), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H, X-C_{Ar}-CH), 7.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 7.46-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 6.78 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 5.23 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CH-O), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 164.4 (B-C=C), 164.1 (N-C-S), 152.0 (N-C_{Ar}), 137.3 (CH=CH-Ph), 136.0 (C-S), 134.8 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 120.2 (CH=CH-Ph), 78.8 (CH-O), 22.8 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3611, 2979, 2929, 1734, 1717, 1519 cm⁻¹. **MS** m/z 334 (M + 1). **Análisis elemental** de C₁₉H₁₆BNO₂S (333.21): Calculado C: 68.49, H: 4.84. Encontrado C: 68.45, H: 4.90.

Síntesis de 51ga:

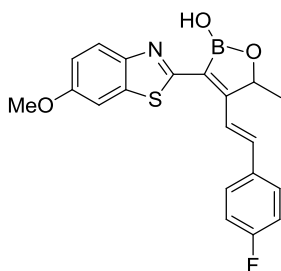


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 29.6 mg (0.158 mmol) de **47g**, 46.8 mg (0.316 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24a** y 23.7 mg (0.158 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 34.6 mg (69%) de un sólido blanco (p.f. 107-109°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 7.61-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50-7.58 (m, 3H, H_{Ar}), 7.16-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 6.81 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 6.56 (s ancho, 1H, OH), 5.29 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CH-O), 1.53 (d, J = 6.6

Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.4 (B-C=C), 162.6 (N-C-O), 150.4 (N- C_{Ar}), 141.2 (C-O), 137.7 (CH=CH-Ph), 136.1 (C_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.1 (2 CH_{Ar}), 127.7 (2 CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 120.1 (CH=CH-Ph), 110.7 (CH-C-O), 78.9 (CH-O), 23.0 (CH- CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3391, 2978, 2929, 1453, 1436, 1246 cm^{-1} . MS m/z 318 (M + 1). **Análisis elemental** de $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BNO}_3$ (317.15): Calculado C: 71.96, H: 5.09. Encontrado C: 72.02, H: 5.04.

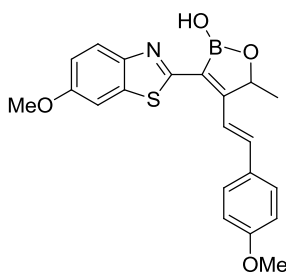
Síntesis de 51bc:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 35.0 mg (0.150 mmol) de **47b**, 49.8 mg (0.300 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24c** y 22.5 mg (0.150 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 44.0 mg (77%) de un sólido blanco (p.f. 106-108°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H, N- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.43-7.54 (m, 3H, H_{Ar}), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H, S- C_{Ar} - CH_{Ar}), 6.99-7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 6.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 5.24 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH-O), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 165.1 (C-F), 162.8 (B-C=C), 161.8 (C-F), 161.7 (N-C-S), 158.2 (N- C_{Ar}), 146.7 (C-OMe), 136.4 (C-S), 135.4 (CH=CH-Ph), 132.4 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 123.8 (CH-C-N), 120.2 (CH=CH-Ph), 120.2 (CH=CH-Ph), 116.4 (CH_{Ar}), 116.2 (CH_{Ar}), 116.1 (CH=CH-C-OMe), 104.0 (CH-C-S), 78.7 (CH-O), 55.9 (OCH₃), 22.8 (CH- CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3391, 2980, 2929, 1735, 1717, 1518 cm^{-1} . MS m/z 382 (M + 1). **Análisis elemental** de $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BFNO}_3\text{S}$ (381.23): Calculado C: 63.01, H: 4.49. Encontrado C: 63.09, H: 4.44.

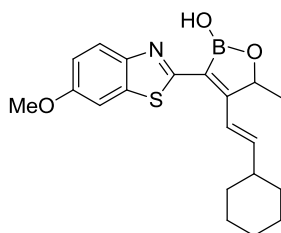
Síntesis de 51be:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 35.0 mg (0.150 mmol) de **47b**, 53.4 mg (0.300 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24e** y 22.5 mg (0.150 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 39.5 mg (67%) de un sólido blanco (p.f. 106-108°C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H, N- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.16-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.02 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 6.69-6.83 (m, 3H, H_{Ar}), 6.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 4.97 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CH-O), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.1 (N-C-S), 162.0 (B-C=C), 159.9 (C-OMe), 158.0 (C-OMe), 146.7 (N- C_{Ar}), 136.8 (CH=CH-Ph), 136.0 (C-S), 130.1 (2 CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 123.6 (CH-C-N), 120.4 (CH=CH-Ph), 116.1 (CH=CH-C-OMe), 114.2 (2 CH_{Ar}), 104.1 (CH-C-S), 79.8 (CH-O), 55.9 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 21.0 (CH- CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3391, 2980, 2932, 1735, 1722, 1518 cm^{-1} . MS m/z 394 (M + 1). **Análisis elemental** de $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BNO}_4\text{S}$ (393.26): Calculado C: 64.14, H: 5.13. Encontrado C: 64.07, H: 5.14.

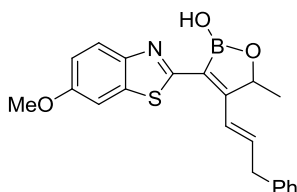
Síntesis de 51bg:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 35.0 mg (0.150 mmol) de **47b**, 46.2 mg (0.300 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24g** y 22.5 mg (0.150 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 40.4 mg (73%) de un sólido blanco (p.f. 112-114°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H, S-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.08 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 6.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=CH-Cy), 6.07 (dd, J = 16.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, CH=CH-Cy), 5.18 (c, J = 6.8 Hz, 1H, CH-O), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 2.17-2.32 (m, 1H, CH₂), 1.67-1.94 (m, 3H, CH₂), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 4H, CH₃-CH-O), 1.14-1.42 (m, 6H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (B-C=C), 162.1 (N-C-S), 158.0 (N-C_{Ar}), 146.7 (CH=CH-Cy), 146.6 (C-OMe), 136.3 (C-S), 123.6 (CH-C-N), 120.2 (CH=CH-Cy), 116.0 (CH=CH-C-OMe), 104.0 (CH-C-S), 79.0 (CH-O), 55.9 (OCH₃), 41.8 (CH), 32.4 (2CH₂), 26.2 (CH₂), 26.0 (2CH₂), 22.7 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3378, 2983, 2935, 1735, 1722, 1522 cm⁻¹. **MS** m/z 370 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₀H₂₄BNO₃S (369.29): Calculado C: 65.05, H: 6.55. Encontrado C: 65.12, H: 6.59.

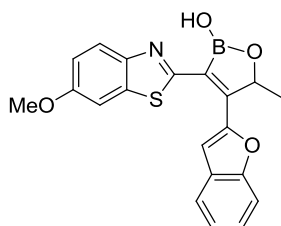
Síntesis de 51bh:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 35.0 mg (0.150 mmol) de **47b**, 48.6 mg (0.300 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **24h** y 22.5 mg (0.150 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 36.8 mg (65%) de un sólido blanco (p.f. 111-113°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.16-7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.09 (dd, J = 8.9 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH=CH-CH₂), 6.19-6.31 (m, 1H, CH=CH-CH₂), 5.17 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CH-O), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.64-3.71 (m, 2H, CH=CH-CH₂), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (B-C=C), 161.9 (N-C-S), 158.1 (N-C_{Ar}), 146.6 (C-OMe), 139.1 (CH=CH-Bn), 138.6 (C-S), 136.4 (C_{Ar}), 128.9 (4CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 123.8 (CH-C-N), 123.6 (CH=CH-Bn), 116.0 (CH=CH-C-OMe), 104.0 (CH-C-S), 78.9 (CH-O), 55.9 (OCH₃), 40.3 (CH₂-Ph), 22.6 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3385, 2984, 2932, 1735, 1719, 1526 cm⁻¹. **MS** m/z 378 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₁H₂₀BNO₃S (377.26): Calculado C: 66.86, H: 5.34. Encontrado C: 66.82, H: 5.35.

Síntesis de 51br:

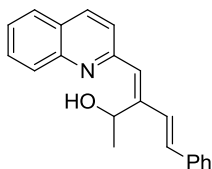


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 35.0 mg (0.150 mmol) de **47b**, 48.6 mg (0.300 mmol, 2 eq.) del ácido borónico **3r** y 22.5 mg (0.150 mmol, 1 eq.) de ácido tartárico en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 43.6 mg (77%) de un sólido blanco (p.f. 121-123°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.57-7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31-7.41 (m, 1H, H_{Ar}), 7.17-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.07 (s, 1H, O-C=CH), 7.02 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 5.31 (c, J = 6.5 Hz, 1H, CH-O), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (B-C=C), 158.4 (N-C-S), 155.1 (N-C_{Ar}), 151.8 (C-O), 149.6 (C-O), 146.4 (C-OMe), 137.0 (C-S), 128.0 (C_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 123.9 (CH-C-N), 123.6 (CH_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 116.4 (CH=CH-C-OMe), 111.7 (CH_{Ar}), 109.5 (CH=C-O), 103.5 (CH-C-S), 79.1 (CH-O), 55.9 (OCH₃), 22.8 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3375, 3210, 2980, 2937, 1734, 1538 cm⁻¹. **MS** m/z 378 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₀H₁₆BNO₄S (377.22): Calculado C: 63.68, H: 4.28. Encontrado C: 63.62, H: 4.32.

5.5. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 52

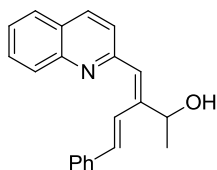
Síntesis de Z-52aa:



La quinolina de partida **48a** (38.4 mg, 0.195 mmol), el ácido borónico **24a** (57.6 mg, 0.389 mmol, 2 eq.) y el ácido tartárico (29.2 mg, 0.195 mmol, 1 eq.) se disolvieron en CH₂Cl₂ anh. (0.8 mL). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se dejó alcanzar t.a. y se adicionó H₂O (10 mL). La mezcla fue extraída con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3), obteniéndose 42.3 mg (72%) de una ceite amarillo como mezcla de isómeros *Z/E* 40:60.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (s ancho, OH), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}), 7.70-7.77 (m, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}), 7.48-7.57 (m, 3H, 3CH_{Ar}), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.34-7.41 (m, 2H, 2CH_{Ar}), 7.25-7.32 (m, 3H, 3CH_{Ar}), 6.96 (s, 2H, CH=CH-Ph), 6.71 (s, 1H, C_{Ar}-CH=C), 5.09 (c, J = 6.9 Hz, 1H, CH-O), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 154.9 (N=C), 153.5 (N-C), 146.6 (CH=C), 137.3 (C_{Ar}), 137.2 (CH_{Ar}), 132.1 (CH=CH), 130.9 (CH_{Ar}), 130.4 (CH=CH), 129.3 (C=CH), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.0 (2CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 66.3 (CH-O), 22.4 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3321, 3067, 2981, 1591 cm⁻¹. **MS** m/z 302 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₁H₁₉NO (301.38): Calculado C: 83.69, H: 6.35. Encontrado C: 83.67, H: 6.33.

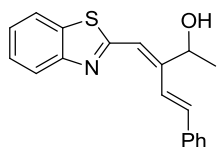
Síntesis de *E*-52aa:



La quinolina de partida **48a** (38.4 mg, 0.195 mmol), el ácido borónico **24a** (57.6 mg, 0.389 mmol, 2 eq.) y el ácido tartárico (29.2 mg, 0.195 mmol, 1 eq.) se disolvieron en CH₂Cl₂ anh. (0.8 mL). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se dejó alcanzar t.a. y se adicionó H₂O (10 mL). La mezcla fue extraída con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3), obteniéndose 42.3 mg (72%) de una ceite amarillo como mezcla de isómeros *Z/E* 40:60.

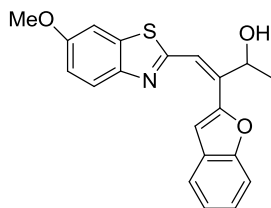
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH=CH), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}), 7.69-7.77 (m, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CH_{Ar}), 7.47-7.56 (m, 3H, 3CH_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.30-7.39 (m, 3H, 3CH_{Ar}), 7.02 (s, 1H, C_{Ar}-CH=C), 6.95 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, CH=CH), 5.09 (c, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-O), 1.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 156.9 (N=C), 148.2 (N-C), 147.6 (CH=C), 137.7 (C_{Ar}), 136.0 (CH_{Ar}), 131.9 (CH=CH), 129.8 (CH_{Ar}), 129.6 (CH=CH), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.0 (2CH_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 125.5 (C=CH), 125.4 (CH=CH), 123.7 (CH_{Ar}), 68.3 (CH-O), 23.8 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3328, 3067, 2981, 1591 cm⁻¹. **MS** m/z 302 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₁H₁₉NO (301.38): Calculado C: 83.69, H: 6.35. Encontrado C: 83.68, H: 6.33.

Síntesis de 52fa:



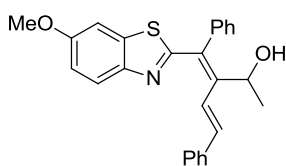
A una disolución del oxaborol **51fa** (23.0 mg, 0.069 mmol) en dioxano (0.2 mL) se adicionó Pd₂(dba)₃ (0.7 mg, 7.8·10⁻⁴ mmol, 0.011 eq.), ^tBu₃P (0.001 mL, 1.84·10⁻³, 0.027 eq.), KF (7.4 mg, 0.126 mmol, 1.8 eq.) y H₂O (0.001 mL, 0.069 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. Entonces, se dejó que alcanzase t.a., se adicionó H₂O y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 8:2), obteniéndose 15.3 mg (72%) de una sólido amarillo (p.f. 103-105°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH=CH), 8.05-8.10 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.85-7.90 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.54-7.58 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.46-7.53 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.36-7.43 (m, 3H, 3CH_{Ar}), 7.31-7.36 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.04 (s, 1H, CH=C), 7.00 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.06 (c, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-O), 1.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 164.9 (N-C-S), 154.0 (N-C_{Ar}), 149.7 (CH=C), 137.1 (C_{Ar}), 133.8 (CH=CH-Ph), 129.0 (C-S), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 124.7 (CH=CH-Ph), 123.3 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 118.3 (CH=C), 68.1 (CH-OH), 24.0 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3325, 2979, 2930, 1734, 1718, 1536 cm⁻¹. **MS** m/z 308 (M + 1). **Análisis elemental** de C₁₉H₁₇NOS (307.41): Calculado C: 74.23, H: 5.57. Encontrado C: 74.13, H: 5.51.

Síntesis de 52br:

A una disolución del oxaborol **51br** (29.0 mg, 0.076 mmol) en dioxano (0.2 mL) se adicionó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.7 mg, $7.6 \cdot 10^{-4}$ mmol, 0.011 eq.), $^t\text{Bu}_3\text{P}$ (0.001 mL, $1.57 \cdot 10^{-3}$, 0.027 eq.), KF (7.9 mg, 0.137 mmol, 1.8 eq.) y H_2O (0.001 mL, 0.076 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. Entonces, se dejó que alcanzase t.a., se adicionó H_2O y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica secó sobre MgSO_4 , el desecante se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente a vacío. El producto fue purificado en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 6:4), obteniéndose 18.2 mg (68%) de un sólido amarillo (p.f. $89-91^\circ\text{C}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, N- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 7.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, C- CH -C-OMe), 7.08 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.04 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$ -C-OMe), 4.90 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{O}$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3 -CH-O) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 161.8 (N-C-S), 158.2 (C-OMe), 155.2 (C-O), 151.0 (C-N), 147.3 (C-N), 141.2 (C-S), 137.2 (C=CH), 128.4 (C=C-O), 125.3 (CH_{Ar}), 124.0 (CH-C-N), 123.8 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 121.6 (CH=C), 116.0 (CH=CH-C-OMe), 111.7 (CH_{Ar}), 108.9 (CH=C-O), 103.6 (CH-C-S), 70.9 (CH-O), 55.9 (OCH_3), 22.9 (CH- CH_3) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3322, 3210, 2984, 2937, 1734 cm^{-1} . MS m/z 352 (M + 1). Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (351.42): Calculado C: 68.36, H: 4.88. Encontrado C: 68.41, H: 4.85.

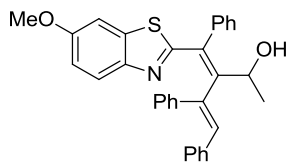
5.6. ACOPLAMIENTOS DE SUZUKI Y HECK**Síntesis de 53a:**

A una disolución del oxaborol **51ba** (18.4 mg, 0.051 mmol, 1.5 eq.) en DMF (0.2 mL) se adicionaron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.8 mg, $6.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.2 eq.) y K_3PO_4 (10.7 mg, 0.051 mmol, 1.5 eq.) bajo atmósfera de Ar. Se adicionaron entonces H_2O (0.03 mL) y iodobenceno ($4 \cdot 10^{-3}$ mL, 0.034, 1 eq.) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Se dejó enfriar y cuando la mezcla alcanzó t.a., se diluyó con tolueno y las fases fueron separadas. La fase orgánica lavó con una disolución de NaCl sat., secó sobre MgSO_4 , el desecante se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 6:4) obteniendo 12.7 mg (90%) de un sólido blanco (p.f. $112-114^\circ\text{C}$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, N- C_{Ar} - CH_{Ar}), 7.77 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH=CH), 7.55 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH=CH), 7.24-7.50 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, C=CH-C-OMe), 7.08 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 4.80 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH-O), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3 -CH-O) ppm. IR (CH_2Cl_2) ν 3321, 3311, 2985, 2929, 1734, 1548 cm^{-1} . MS m/z

414 (M + 1). **Análisis elemental** de C₂₆H₂₃NO₂S (413.53): Calculado C: 75.52, H: 5.61. Encontrado C: 75.36, H: 5.56.

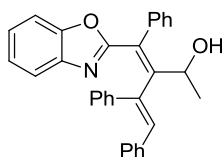
Síntesis de 53b:



A una disolución del oxaborol **51ba** (39.0 mg, 0.107 mmol, 1 eq.) en DMF (0.6 mL) se adicionaron Pd(PPh₃)₄ (22.5 mg, 0.0195 mmol, 0.2 eq.) y K₃PO₄ (31.0 mg, 0.146 mmol, 1.5 eq.) bajo atmósfera de Ar. Se adicionaron entonces H₂O (0.1 mL) y iodobenceno (0.029 mL, 0.267, 2.5 eq.) y la mezcla se agitó a 100°C durante 6 h. Se dejó enfriar y cuando la mezcla alcanzó t.a., se diluyó con tolueno y las fases fueron separadas. La fase orgánica lavó con una disolución de NaCl sat., secó sobre MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3) obteniendo 26.7 mg (51%) de un sólido blanco (p.f. 119-121°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, N-C_{Ar}-CH_{Ar}), 7.27-7.41 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.03-7.20 (m, 7H, CH_{Ar}), 6.94 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH=CH-C-OMe), 6.82-6.86 (m, 3H, CH=C + 2CH_{Ar}), 4.56 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH-O), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (N-C-S), 157.5 (C-OMe), 147.8 (C-N), 147.7 (C=C-CHOH), 144.9 (C_{Ar}), 143.4 (C=CH), 139.8 (C_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 138.0 (C-S), 132.9 (Het-C=C), 129.7 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 124.0 (CH-C-N), 122.9 (Ph-CH=C-Ph), 115.2 (CH=CH-C-OMe), 103.5 (CH-C-S), 69.2 (CH-OH), 55.8 (OCH₃), 22.8 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3317, 2985, 2930, 1734, 1549 cm⁻¹. **MS** m/z 490 (M + 1). **Análisis elemental** de C₃₂H₂₇NO₂S (489.63): Calculado C: 78.50, H: 5.56. Encontrado C: 78.41, H: 5.55.

Síntesis de 53c:



A una disolución del oxaborol **51ga** (28.3 mg, 0.089 mmol, 1 eq.) en tolueno (0.5 mL) se adicionaron Pd(PPh₃)₄ (18.7 mg, 0.016 mmol, 0.2 eq.) y K₃PO₄ (25.8 mg, 0.121 mmol, 1.5 eq.) bajo atmósfera de Ar. Se adicionaron entonces H₂O (0.1 mL) y iodobenceno (0.025 mL, 0.222, 2.5 eq.) y la mezcla se agitó a 100°C durante 6 h. Se dejó enfriar y cuando la mezcla alcanzó t.a., se diluyó con tolueno y las fases fueron separadas. La fase orgánica lavó con una disolución de NaCl sat., secó sobre MgSO₄, el desecante se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 7:3) obteniendo 28.2 mg (71%) de un sólido blanco (p.f. 117-119°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.41 (m, 8H, H_{Ar}), 7.06-7.24 (m, 6H, H_{Ar}), 6.96-7.04 (m, 2H, H_{Ar}), 6.91 (s, Ph-C=CH-Ph), 6.73-6.78 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.64 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH-O), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃-CH-O) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.5 (N-C-S), 150.5 (C-O), 148.7 (C=C-CHOH), 148.1 (C-N), 143.2 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 137.5 (Ph-C=CH-Ph), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}),

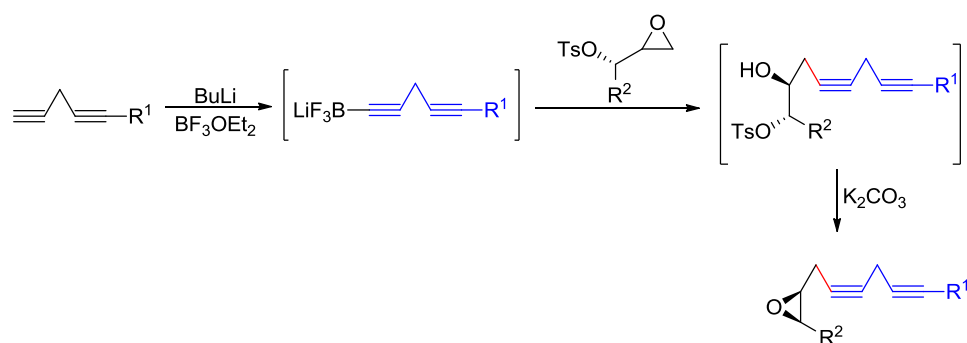
127.8 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.4 (Het-C=C), 125.0 (Ph-CH=C-Ph), 124.1 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 120.2 (CH-C-N), 110.5 (CH-C-O), 68.6 (CH-OH), 22.8 (CH-CH₃) ppm. **IR** (CH₂Cl₂) ν 3320, 2989, 2931, 1741, 1587 cm⁻¹. **MS** m/z 444 (M + 1). **Análisis elemental** de C₃₁H₂₅NO₂ (443.54): Calculado C: 83.95, H: 5.68. Encontrado C: 83.90, H: 5.59.

CAPÍTULO VII:
REACCIONES DE APERTURA DE
EPÓXIDOS

1. INTRODUCCIÓN

Los epóxidos constituyen una importante familia de compuestos orgánicos bajo el punto de vista de su reactividad. La tensión del anillo en este tipo de éteres les confiere una capacidad de reacción que los hace altamente versátiles como materiales de partida o intermedios en síntesis. Adicionalmente, su preparación es sencilla, fundamentalmente a partir de alquenos o de compuestos carbonílicos.³⁰⁸ La apertura regioselectiva y estereocontrolada de epóxidos empleando nucleófilos es una de las transformaciones más características de este tipo de compuestos, y permite sintetizar una amplia variedad de alcoholes. Con respecto al uso de nucleófilos carbonados para tales aperturas, se han descrito reacciones con carbaniones estabilizados, compuestos aromáticos ricos en electrones y reactivos organometálicos.³⁰⁹ Sin embargo, la apertura de epóxidos con ácidos borónicos y sus derivados no ha recibido mucha atención en la bibliografía.

En 2004, Zhang describió la reacción entre epóxidos tosilados y alquinitrifuoroboratos que permite sintetizar de manera totalmente estereoselectiva epóxidos quirales sustituidos por una cadena bis-acetilénica.³¹⁰ Como muestra el Esquema 113, el proceso transcurrió en dos etapas: i) apertura regioselectiva del enlace C-O del epóxido tosilado con un alquinitrifuoroborato, generado *in situ* a partir del alquinitio con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$; ii) ciclación intramolecular en condiciones básicas del alcohol intermedio obtenido en la etapa precedente, dando lugar al correspondiente epóxido.



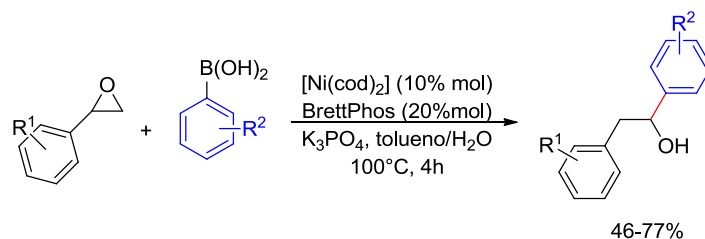
Esquema 113. Síntesis de epóxidos quirales por reacción de epóxidos tosilados con alquinitrifuoroboratos.

³⁰⁸ Para revisiones acerca de la síntesis y reactividad de epóxidos, véase, por ejemplo: (a) Bergmeier, S. C.; Lapinsky, D. J. *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2012**, 24, 89-113. (b) Krake, S. H.; Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7337-7360. (c) Yudin, A. K. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* Wiley-VCH, **2006**.

³⁰⁹ Para revisiones acerca de la apertura de epóxidos, véase: (a) Pineschi, M.; Bertolini, F.; Di Bussolo, V.; Crotti, P. *Advances in Organic Synthesis* **2013**, 5, 101-184. (b) Johnson, J. B. *Sci. Synth.* **2011**, 3, 759-827. (c) Bonollo, S.; Lanari, D.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2587-2598. (d) Gansaeuer, A.; Fan, C.-A.; Keller, F.; Karbaum, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8084-8090. (e) Pineschi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979-4988. (f) Schneider, C. *Synthesis* **2006**, 3919-3944. (g) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1-29. (h) Chemla, F.; Ferreira, F. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 539-570. (i) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-431. (j) Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629-656.

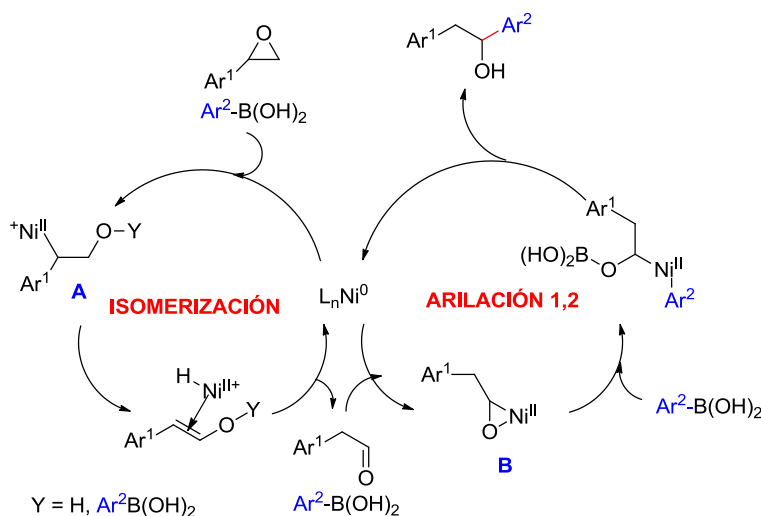
³¹⁰ Che, C.; Zhang, Z. *Synthetic Commun.* **2004**, 34, 4499-4505.

La secuencia tandem isomerización/arilación que permite obtener alcoholes secundarios a partir de epóxidos fue estudiada por Doyle.³¹¹ La reacción de óxidos de estireno y ácidos arilborónicos en presencia de níquel y una fosfina permite obtener como productos mayoritarios los correspondientes 1,2-diariletanoles (Esquema 114).



Esquema 114. Síntesis de alcoholes α -sustituidos a partir de epóxidos y ácidos arilborónicos catalizada por níquel

Los estudios mecanísticos realizados por los autores sugieren una secuencia multicasalítica que comienza con la isomerización del epóxido (Esquema 115). Éste, mediante una adición oxidativa en el enlace $C(sp^3)-O$ en posición bencílica, genera un metaloxetano (**A**), que seguido de una β eliminación de hidrógeno y reinserción permite generar un η^2 -oxaniquelaciclo (**B**). A continuación, la arilación 1,2-catalizada por níquel permite generar los alcoholes finales.



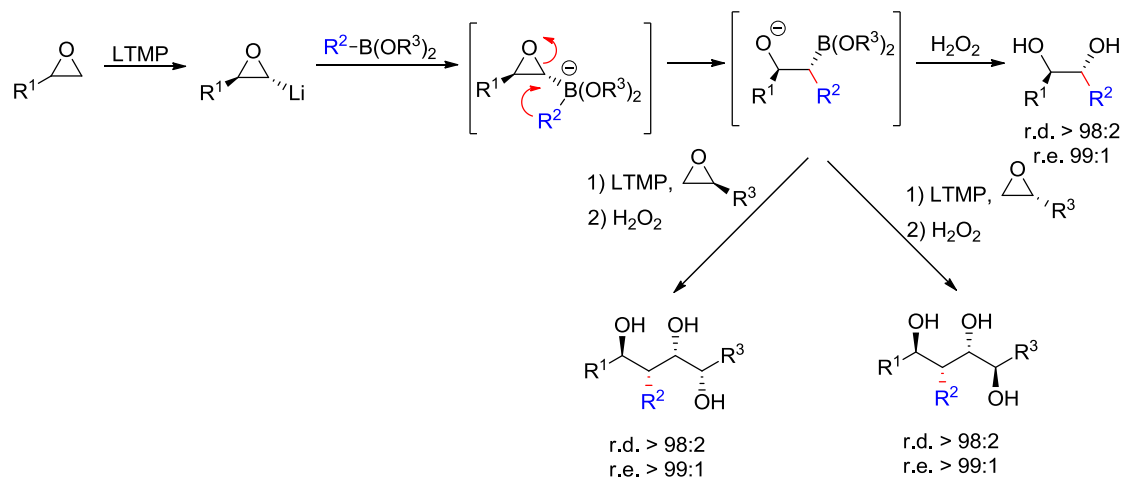
Esquema 115. Mecanismo propuesto para la reacción de apertura de epóxidos con ácidos arilborónicos catalizada por níquel

Recientemente, Aggarwal ha estudiado la apertura de epóxidos monosustituidos litiados en el carbono no sustituido empleando ésteres borónicos. Se generan de esta manera dioles *sin*-1,2 de forma totalmente estereoselectiva. En todos los casos obtuvo un sólo diastereómero, con rendimientos entre buenos y moderados (38-86%).³¹² El mecanismo que explica estos resultados se indica en el Esquema 116. La litiación inicial ocurre en *trans* con respecto al sustituyente del epóxido. El éster borónico reacciona con

³¹¹ Nielsen, D. K.; Doyle, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6056–6059.

³¹² Vedrenne, E.; Wallner, O. A.; Vitale, M.; Schmidt, F.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 165-168.

el epóxido litiado con retención de la configuración, y sufre una migración 1,2. La oxidación final, permite generar los correspondientes dioles *sin*. Además, este proceso permitió generar trioles con cuatro centros estereogénicos mediante una segunda reacción de los dioles obtenidos en las mismas condiciones, con control de las estereoquímicas relativa y absoluta.



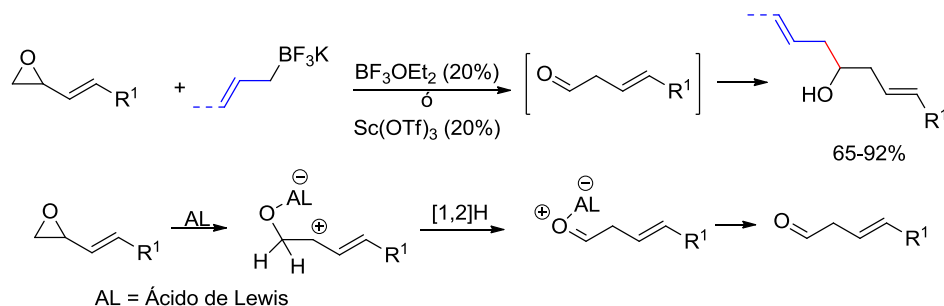
Esquema 116. Síntesis de dioles y trioles a partir de epóxidos litiados y ésteres borónicos

Con diferencia, los epóxidos más estudiados en este tipo de reacción han sido los epóxidos vinílicos.³¹³ Así, Lautens y colaboradores han estudiado la apertura de epóxidos vinílicos con diferentes nucleófilos en presencia de distintos ácidos de Lewis. Sus primeros resultados demostraron que la reacción de 2-viniloxiranos con alil- y crotiltrifluoroboratos potásicos en presencia de BF₃OEt₂ o Sc(OTf)₃ permitía obtener alcoholes con rendimientos comprendidos entre el 65 y el 92% (Esquema 117).³¹⁴ El curso de reacción que los autores proponen para esta reacción comienza con la generación *in situ* del aldehído resultante de la reacción del epóxido con el ácido de Lewis, siendo este aldehído intermedio el que a continuación reacciona con el nucleófilo permitiendo obtener los alcoholes finales. Posteriormente, se desarrolló la versión asimétrica de esta reacción empleando como nucleófilos ésteres borónicos quirales.³¹⁵

³¹³ Para una revisión reciente sobre las reacciones de epóxidos vinílicos, véase: He, J.; Ling, J.; Chiu, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8037-8121.

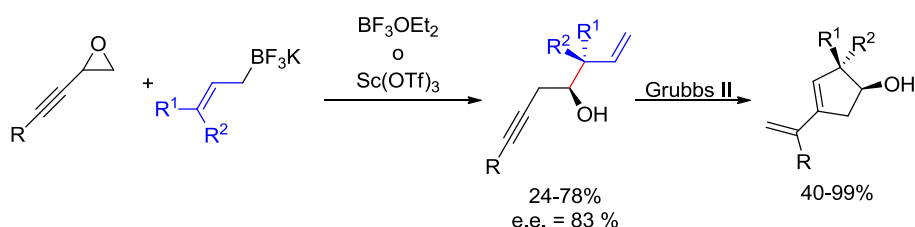
³¹⁴ Lautens, M.; Ouellet, S. G.; Raepel, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4079-4082.

³¹⁵ Lautens, M.; Maddess, M. L.; Sauer, E. L. O.; S. G. Ouellet *Org. Lett.* **2002**, *4*, 83-86.



Esquema 117. Apertura de epóxidos vinílicos con trifluoroboratos potásicos en presencia de ácidos de Lewis

Utilizando este mismo procedimiento, a partir de aril-, alquil- o sililalquinoxiranos se obtuvieron los alcoholes homopropargílicos correspondientes, que fueron posteriormente utilizados como sustratos para la síntesis de vinilciclopentenoles funcionalizados mediante reacción de metátesis (Esquema 118).³¹⁶

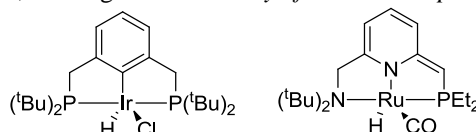


Esquema 118. Síntesis de vinilciclopentenoles a partir de alquinoxiranos

Szabó estudió la apertura de epóxidos vinílicos con ácidos aril- y arilvinilborónicos empleando como catalizador un complejo de paladio tipo *pincer*.^{317, 318} Las reacciones se llevaron a cabo en condiciones suaves, permitiendo generar alcoholes alílicos como productos mayoritarios con buena regioselectividad y rendimientos entre buenos y excelentes (Esquema 119). El mecanismo que explica esta reacción comienza con la transmetalación del Pd(II) con el ácido borónico, seguida de una apertura S_N2' del epóxido (Esquema 120). Posteriormente, se han estudiado estas aperturas empleando como catalizadores otros complejos *pincer* de paladio unidos a complejos de rutenio.³¹⁹ Más recientemente, se han utilizado estos complejos *pincer* de paladio unidos a cadenas de dodecano (hidrofóbicas) y de trietilenglicol (hidrofílicas) (Figura 17), lo que lleva a

³¹⁶ Wang, L.; Maddess, M. L.; Lautens, M. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 1822-1825

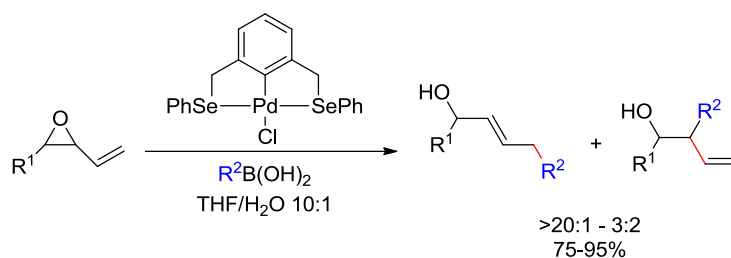
³¹⁷ Un complejo *pincer* está constituido por un ligando que se une al metal de transición a través de tres centros de coordinación. En la figura se recogen dos ejemplos de complejos *pincer* de iridio y rutenio. Véase: Morales-Morales, D.; J. Craig *The Chemistry of Pincer Compounds*. Elsevier, **2007**.



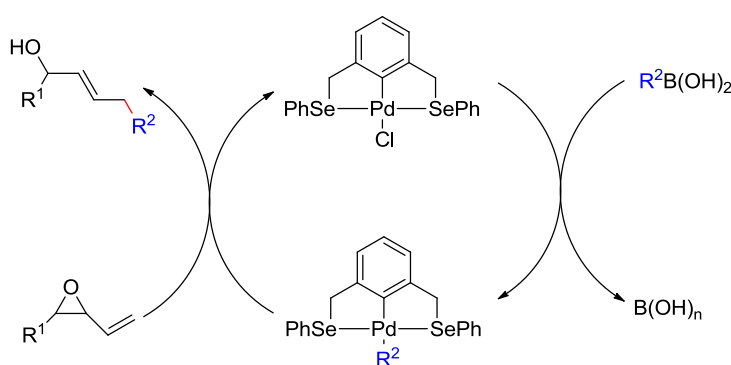
³¹⁸ Kjellgren, J.; Aydin, J.; Wallner, O. A.; Saltanova, I. V.; Szabó, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5260 – 5268.

³¹⁹ (a) Bonnet, S.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Koten, G.; Gebbink, R. J. M. K. *Organometallics* **2010**, 29, 1157–1167. (b) Bonnet, S.; van Lenthe, J. H.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; van Koten, G.; Gebbink, R. J. M. K. *Organometallics* **2009**, 28, 2325–2333.

la formación de vesículas capaces de catalizar la apertura de estos epóxidos con ácido fenilborónico en agua.³²⁰



Esquema 119. Apertura de epóxidos vinílicos con ácidos aril y arilvinilborónicos empleando como catalizador un complejo de Pd(II)



Esquema 120. Ciclo catalítico propuesto para las reacciones catalizadas por un complejo *pincer* paladio

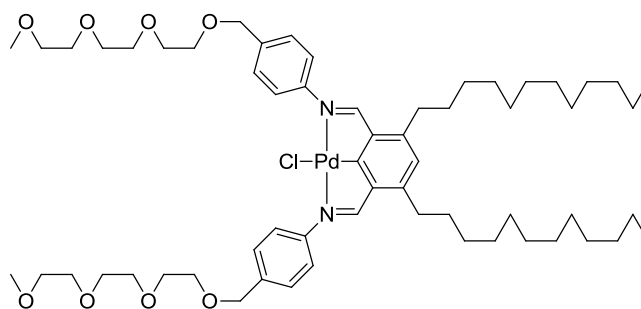


Figura 17. Complejo *pincer* de paladio unido a cadenas de dodecano y de trietilenglicol

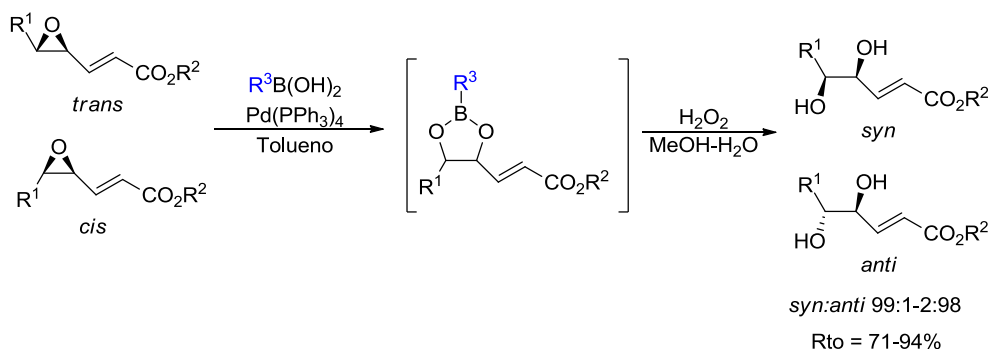
Miyashita y colaboradores estudiaron la apertura regio- y estereoespecífica de epóxidos vinílicos sustituidos con un grupo éster empleando ácidos alquilborónicos³²¹ y ácido bórico³²² bajo catálisis con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Los productos obtenidos fueron γ,δ -dioles, resultado de dos reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ consecutivas, por lo que se obtuvo el producto con retención de la configuración: a partir de epóxidos *trans* se obtuvieron los dioles *sin*, mientras que a partir de los epóxidos *cis*, el producto mayoritario fueron los dioles *anti* (Esquema 121). La formación de los dioles transcurre a través de la reacción del ácido

³²⁰ Hamasaka, G.; Muto, T.; Uozumi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4876–4878.

³²¹ Hirai, A.; Yu, X.-Q.; Tonooka, T.; Miyashita, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2482–2483.

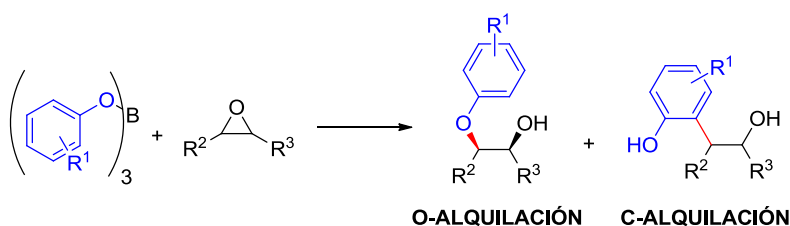
³²² Yu, X.-Q.; Hirai, A.; Miyashita, M. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 764–765.

borónico con el epóxido en presencia de paladio, con generación de un boronato cíclico intermedio. Éste, en presencia de H_2O_2 , da lugar a la formación de los correspondientes dioles.



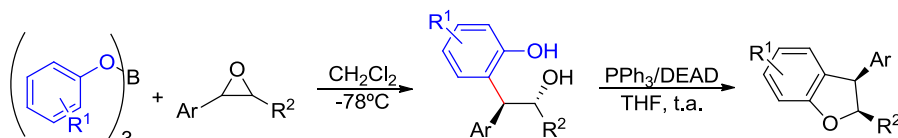
Esquema 121. Apertura regio- y estereoespecífica de epóxidos con ácidos alquilborónicos y ácido bórico en presencia de $\text{Pd(PPh}_3)_4$

Pineschi y colaboradores han estudiado la apertura de epóxidos vinílicos y arílicos con boratos en condiciones neutras y en ausencia de metales de transición. Dependiendo de la naturaleza de los boratos, epóxidos y de las condiciones de reacción empleadas, se obtuvieron únicamente los productos de O-alkilación (como mezclas *sin:anti* 95:5-76:24), o mezclas de los productos de O- y C-alkilación (Esquema 122).³²³



Esquema 122. Apertura de vinil y arilepóxidos con boratos

Posteriormente, utilizaron este procedimiento en la síntesis de 3-aryl-2,3-dihidrobenzofuranos sustituidos mediante posterior ciclación intramolecular de los 2-(2-hidroxiethyl)fenoles obtenidos en la apertura de los correspondientes epóxidos (Esquema 123).³²⁴



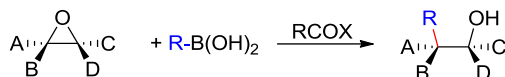
Esquema 123. Síntesis de 3-aryl-2,3-dihidrobenzofuranos

³²³ (a) Pineschi, M.; Bertolini, F.; Haak, R. M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Chem. Commun.* **2005**, 1426-1428.
 (b) Bertolini, F.; Crotti, P.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 61-64.

³²⁴ Bertolini, F.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7761-7764.

2. OBJETIVOS

Nuestro objetivo en este capítulo se ha centrado en conseguir la apertura de epóxidos con ácidos borónicos y/o con organotrifluoroboratos potásicos, de manera regio- y estereocontrolada, en ausencia de metal de transición, y empleando agentes acilantes como activantes del proceso.



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Los ésteres glicídicos **54** (Figura 18) fueron elegidos como sustratos iniciales debido a su disponibilidad (empleando, entre otros procedimientos, la reacción de Darzens)³²⁵ y probada utilidad como electrófilos en las reacciones de apertura de epóxidos con sistemas aromáticos ricos en electrones.³²⁶ Algunos de estos compuestos son comercialmente disponibles, y otros fueron sintetizados en el transcurso de este trabajo.

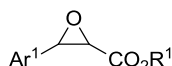
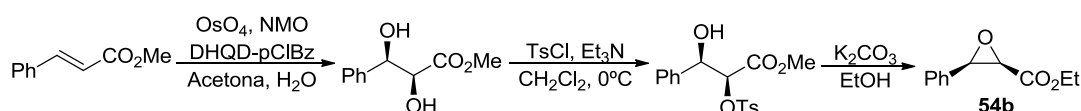


Figura 18. Ésteres glicídicos **54**

El epóxido *cis*-**54b** se sintetizó a partir de cinamato de metilo en un proceso en tres etapas previamente descrito (Esquema 124),³²⁷ obteniendo el epóxido *cis* con un 58% de rendimiento global.



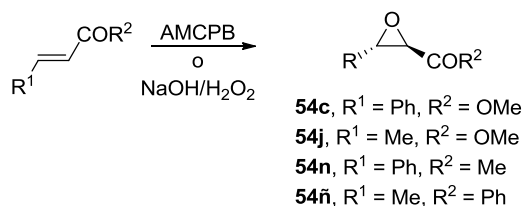
Esquema 124. Síntesis del epóxido *cis*-**54b**

³²⁵ Rosen, T. en *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Eds., Pergamon, **1991**, Vol. 2, pp. 409-439.

³²⁶ Véase, por ejemplo: (a) Huo, C.; An, J.; Chang, W.; Jia, X.; Kang, L.; Wu, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6375-6380. (b) Wilcke, D.; Bach, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6498-6503. (c) Parella, R.; Naveen; Arulananda Babu, S. *Catal. Commun.* **2012**, *29*, 118-121. (d) Westermaier, M.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1638-1647. (e) Yavad, J. S.; Reddy, B. V. S.; Abraham, S.; Sabitha, G. *Synlett* **2002**, 1550-1552. (f) Brown, R. F. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D.; Fallon, G. D. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1833-1843. (g) van derWesthuizen, J. H.; Ferreira, D.; Roux, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2856-2865.

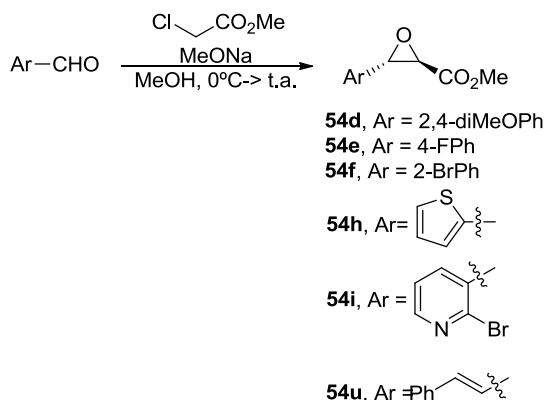
³²⁷ (a) Harada, N.; Ozaki, K.; Yamaguchi, T.; Arakawa, H.; Ando, A.; Oda, K.; Nakanishi, N.; Ohashi, M.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. *Heterocycles* **1997**, *46*, 241-258. (b) Fleming, P. R.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2869-2875.

Los epóxidos **54c**,³²⁸ **54j**,³²⁹ **54n**³³⁰ y **54ñ**³³¹ se sintetizaron por epoxidación de los correspondientes alquenos con AMCPB o H₂O₂/NaOH (Esquema 125), siguiendo procedimientos previamente descritos.



Esquema 125. Síntesis de los epóxidos **54c**, **54j**, **54n** y **54ñ**

Los epóxidos *trans*-**54d**, **54e**, **54f**, **54h**, **54i** y **54u** se sintetizaron mediante reacción de Darzens a partir de los correspondientes aldehídos (Esquema 126), y fueron obtenidos con rendimientos comprendidos entre el 59 y 70%. Todos ellos fueron sintetizados como racematos.



Esquema 126. Síntesis de los epóxidos **54d**, **54e**, **54f**, **54h**, **54i** y **54u** mediante reacción de Darzens

El epóxido **54o** se sintetizó a partir de 3-etoxi-2-ciclohexenona en un proceso en dos etapas previamente descrito (Esquema 127),³³² obteniendo el epóxido con un 67% de rendimiento.

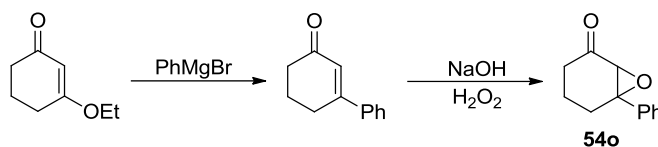
³²⁸ Afonkin, A. A.; Kostrikin, L. M.; Shumeiko, A. E.; Popov, A. F.; Matveev, A. A.; Matvienko, V. N.; Zabudkin, A. F. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, 61, 2149-2162.

³²⁹ Glabe, A. R.; Sturgeon, K. L.; Ghizzoni, S. B.; Musker, W. K.; Takahashi, J. N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7212-7216.

³³⁰ Ueki, H.; Chiba, T.; Yamazaki, T.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7616-7627.

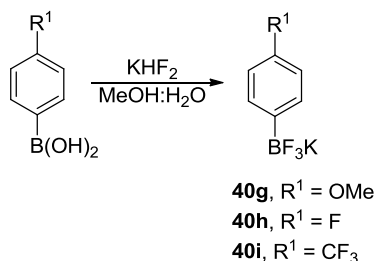
³³¹ Mukaiyama, T.; Pudhom, K.; Yamane, K.; Arai, H. *B. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 413-425.

³³² (a) Hamann, H.-J.; Bunge, A.; Liebscher, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6849-6851. (b) Martin, D.; Kehrli, S.; D'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8416-8417.



Esquema 127. Síntesis del epóxido **54o**

Los organotrifluoroboratos potásicos **40g**, **40h** y **40i** fueron sintetizados a partir de los correspondientes ácidos borónicos siguiendo un procedimiento previamente descrito (Esquema 128).³³³



Esquema 128. Síntesis de organotrifluoroboratos potásicos a partir de ácidos borónicos

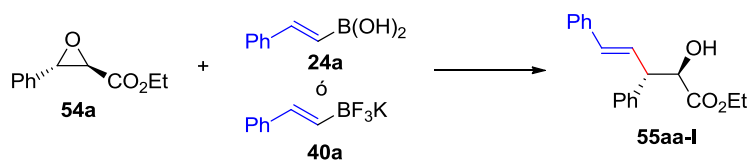
3.2. APERTURA DE LOS ÉSTERES GLICÍDICOS **54** CON ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS CATALIZADA POR TFAA

Basándonos en los resultados expuestos en el Capítulo V de la presente Memoria, decidimos examinar, en primer lugar, la reacción del *trans* 3-feniloxiran-2-carboxietilo **54a** con el ácido fenilvinilborónico **24a**, empleando TFAA y AcCl como agentes activantes. Sin embargo no observamos reacción (Tabla 31, entradas 1 y 2).

A la vista de estos resultados, decidimos emplear entonces el fenilviniltrifluoroborato potásico **40a**.³³⁴ Encontramos que, empleando 1 eq. de TFAA, la reacción de apertura del epóxido tuvo lugar de manera regioselectiva, por adición del resto estirilo a la posición β con respecto al éster, y también de forma totalmente estereoselectiva, proporcionando exclusivamente el producto (2*RS*, 3*SR*) **55aa-I** (Tabla 31, entrada 3). Después de optimizar los parámetros de reacción (Tabla 31, entradas 3 - 7), encontramos que el uso de un ligero exceso del nucleófilo (1.25 eq.) junto con una cantidad subestequiométrica de TFAA (0.5 eq.) en CH₂Cl₂ a t.a. (Tabla 31, entrada 6) permitía obtener el producto **55aa-I** con un 82% de rendimiento. A pesar de los buenos resultados obtenidos mediante el empleo del TFAA decidimos seguir explorando otros agentes acilantes ya que, en todas las reacciones llevadas a cabo en presencia de TFAA, se obtenían cantidades variables de 1,2 dioles mono- y ditrifluoroacilados (Figura 19) como subproductos de la reacción.

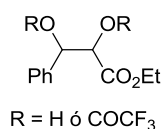
³³³ (a) Wilson, P. G.; Percy, J. M.; Redmond, J. M.; McCarter, A. W. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6384-6393.
 (b) Molander, G. A; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1867-1870.

³³⁴ Berionni, G.; Morozova, V.; Heiniger, M.; Mayer, P.; Knochel, P.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6317-6324.

Tabla 31. Apertura del epóxido *trans* **54a** con diferentes agentes acilantes.


Entrada	24a ó 40a (eq.)	Activante (eq.)	Disolvente	T ^a (°C)	Rendimiento ^a (%)
1	24a (1.0)	TFAA (1.0)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0
2	24a (1.0)	AcCl (1.0)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0
3	40a (1.0)	TFAA (1.0)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	52
4	40a (1.0)	TFAA (1.5)	Tolueno	t.a.	43
5	40a (1.25)	TFAA (1.0)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	63
6	40a (1.25)	TFAA (0.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	82
7	40a (1.25)	TFAA (0.5)	CH ₂ Cl ₂	0	45
8	40a (1.0)	AcCl (1.0)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0
9	40a (1.0)	BF ₃ OEt ₂ (1.0)	CH ₂ Cl ₂	0	20
10	40a (1.25)	Ac ₂ O (0.5)	CH ₂ Cl ₂	60	0
11	40a (1.25)	Boc ₂ O (0.5)	CH ₂ Cl ₂	60	0
12	40a (1.25)	Cloruro de pivaloilo (0.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0
13	40a (1.25)	Cloruro de canfanoilo (0.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0
14	40a (1.25)	TFA (0.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	0

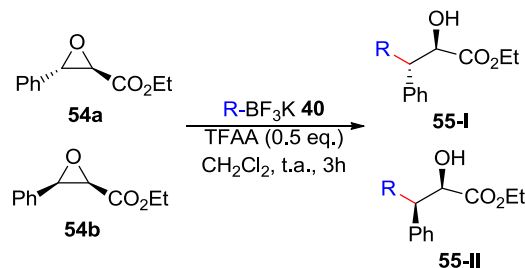
a) Rendimiento en los productos **55** después de purificación sobre gel de sílice.


Figura 19. 1,2 dioles mono- y ditrifluoroacilados

No se observó adición de **40a** cuando se utilizó AcCl como activante del proceso (Tabla 31, entrada 8). En presencia de BF₃OEt₂ a 0°C, la reacción tuvo lugar si bien con rendimiento moderado en el producto de apertura del epóxido (Tabla 31, entrada 9). Empleando los anhídridos Ac₂O y Boc₂O a 60°C, únicamente recuperamos los materiales de partida inalterados (Tabla 31, entradas 10 y 11), al igual que sucedió en el caso de emplear los cloruros de pivaloilo y canfanoilo a t.a. (Tabla 31, entradas 12 y 13). Por último, decimos emplear ácido trifluoroacético (Tabla 31, entrada 14) obteniendo como productos de la reacción los 1,2 dioles sin observar el producto **55aa-I**. Por tanto, el mejor activante de la reacción entre todos los ensayados fue el TFAA.

Con objeto de investigar el alcance y las limitaciones de esta transformación, ensayamos la apertura de los epóxidos *trans* **54a** y *cis* **54b** con diferentes organotrifluoroboratos potásicos **40** en presencia de TFAA (Tabla 32).

Tabla 32. Apertura de los epóxidos *trans* **54a** y *cis* **54b** con diferentes organotrifluoroboratos potásicos **40** en presencia de TFAA.^a



Entrada	54	3	R	55 (Rto %) ^b
1	54a	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH	55aa-I (82)
2	54a	40c	(<i>E</i>) Me-CH=CH	55ac-I (82)
3	54a	40d	(<i>Z</i>) Me-CH=CH	55ad-I (71)
4	54a	40e		55ae-I (78)
5	54a	40f		55af-I (0)
6	54a	40b	Ph	55ab-I (76)
7	54a	40g	4-MeO-C ₆ H ₄	55ag-I (79)
8	54a	40h	4-F-C ₆ H ₄	55ah-I (81)
9	54a	40i	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	55ai-I (82)
10	54a	40j	2-F-C ₆ H ₄	55aj-I (0)
11	54a	40k	2-CO ₂ Et-C ₆ H ₄	55ak-I (0)
12	54b	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ba-II (80)
13	54b	40c	(<i>E</i>) Me-CH=CH	55bc-II (83)
14	54b	40d	(<i>Z</i>) Me-CH=CH	55bd-II (75)

a) Condiciones de reacción: **54** (1.0 eq.), **40** (1.25 eq.), TFAA (0.5 eq.), CH_2Cl_2 (6 mL/mmol), t.a., 3 h.

b) Rendimiento en los productos **55** después de purificación sobre gel de sílice.

Observamos que la reacción podía ser extendida a otros alqueniltrifluoroboratos potásicos con conservación de la geometría del doble enlace C=C del nucleófilo (Tabla 32, entradas 1 - 3). La reacción también permitió la sustitución en el carbono α del alqueniltrifluoroborato **40e** (Tabla 32, entrada 4). Sin embargo, cuando el carbono en posición β no estaba sustituido, como en el caso de **40f** (Tabla 32, entrada 5), la reacción no tuvo lugar, obteniéndose únicamente los dioles mono- y ditrifluoroacilados. Adicionalmente, es importante señalar que el proceso no está restringido a alqueniltrifluoroboratos, sino que los ariltrifluoroboratos también reaccionaron en estas condiciones (Tabla 32, entrada 6), tanto con sustituyentes electrodonadores (Tabla 32,

entrada 7) como con sustituyentes electroaceptores en posición para del anillo aromático (Tabla 32, entradas 8 y 9). Este hecho constituye una ventaja significativa con respecto a la apertura de epóxidos de tipo Friedel-Crafts, un proceso que permite obtener productos similares, pero que está limitado únicamente al uso de compuestos aromáticos ricos en electrones.³³⁵ Por el contrario, cuando la sustitución era en posición *orto* del anillo aromático, la reacción no tuvo lugar (Tabla 32, entradas 10 y 11). En todos los casos se obtuvo un único diastereómero **55-I** (Tabla 32, entradas 1 - 4 y 6 - 9). Por otra parte, las reacciones con el epóxido *cis* **54b** (Tabla 32, entradas 12 - 14) permitieron obtener exclusivamente el diastereómero **54-II**. De nuevo, este comportamiento es diferente a las aperturas tipo Friedel-Crafts, en las que se obtienen mezclas de diastereoisómeros.

A continuación, decidimos estudiar esta reacción en otros epóxidos *trans* sustituidos. Los resultados están recogidos en la Tabla 33.

De esta manera, observamos cómo otros ésteres 3-arilglícídicos con sustituyentes electrodonadores o electroattractores en el resto aromático (Tabla 33, entradas 2 - 5), también resultaron ser buenos sustratos para esta reacción, incluso cuando el anillo aromático ($R^3 = Ar$) se encontraba sustituido en posición *orto*. Adicionalmente, la reacción permitió la construcción de centros estereogénicos cuaternarios (Tabla 33, entrada 6). Al sustituir el anillo aromático por un heterociclo tuvimos resultados diferentes. Cuando el resto heterocíclico era tiofeno con la unión al epóxido por su posición 3 (Tabla 33, entrada 7), obtuvimos una mezcla de reacción intratable; mientras que con la piridina **54j** (Tabla 33, entrada 8) recuperamos el material de partida inalterado. Este último resultado no es de extrañar ya que el TFAA se puede coordinar preferentemente con el nitrógeno del anillo de piridina impidiendo, por lo tanto, el efecto activante que permite la transformación. Decidimos, por último, explorar la reacción sustituyendo el resto aromático por un fragmento alquilo (Tabla 33, entrada 9) y por un grupo éster (Tabla 33, entrada 10) pero sólo recuperamos el material de partida sin reaccionar. Al mismo resultado llegamos al emplear un epoxiéster no sustituido en posición β (Tabla 33, entrada 11). Por el contrario, el empleo de la epoxicetona **54m** sí proporcionó el producto esperado (Tabla 33, entrada 12), si bien en este caso el rendimiento fue ligeramente menor, observándose en el crudo de reacción la presencia del aldehído **56**³³⁶ como subproducto de reacción (Figura 20).

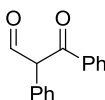
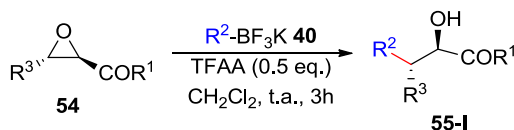


Figura 20. Aldehído **56** formado como subproducto de la reacción entre **54m** y **40a**

³³⁵ (a) Wilcke, D.; Bach, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6498-6503. (b) Bertolini, F.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7761-7764. (c) Brown, R. F. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D.; Fallon, G. D. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1833-1843. (d) Van der Westhuizen, J. H.; Ferreira, D.; Roux, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2856-2865.

³³⁶ La generación del aldehído **56** por transposición del epóxido **54m** en presencia de BF_3 es una reacción conocida, véase, por ejemplo: House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1235-1237.

Tabla 33. Apertura de epóxidos **54** con organotrifluoroboratos **40** en presencia de TFSA.^a


Entrada	54	R ¹	R ³	40	R ²	55-I (Rto %)
1	54c	OMe	Ph	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ca-I (72)
2	54d	OMe	2,4-diMeO-C ₆ H ₃	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55da-I (74)
3	54d	OMe	2,4-diMeO-C ₆ H ₃	40g	4-MeO-C ₆ H ₄	55dg-I (70)
4	54e	OMe	4-F-C ₆ H ₄	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ea-I (78)
5	54f	OMe	2-Br-C ₆ H ₄	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55fa-I (80)
6	54g^c			40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	 55ga-I (78) ^d
7	54h	OMe		40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ha-I (0)
8	54i	OMe		40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ia-I (0)
9	54j	OMe	Me	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ja-I (0)
10	54k	OMe	CO ₂ Me	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ka-I (0)
11	54l			40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55la-I (0)
12	54m	Ph	Ph	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ma-I (65)
13	54n	Me	Ph	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55na-I (0)
14	54ñ	Ph	Me	40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ña-I (0)
15	54o			40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55oa-I (0)
16	54p			40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55pa-I (0)
17	54q			40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55qa-I (0)
18	54r			40a	(<i>E</i>) Ph-CH=CH-	55ra-I (0)

 a) Condiciones de reacción: **54** (1.0 eq.), **40** (1.25 eq.), TFSA (0.5 eq.), CH₂Cl₂ (6 mL/mmol), t.a., 3 h.

 b) Rendimientos en los compuestos **55** después de purificación sobre gel de sílice.

 c) Mezcla de epóxidos *cis:trans* 1:1.

 d) Mezcla de diastereómeros *sin:anti* 1:1.

La reacción no tuvo lugar con la metilcetona **54n** (Tabla 33, entrada 13), ni tampoco en presencia de un resto alquilo en posición β (Tabla 33, entrada 14). Por último, la cetona **54o** (Tabla 33, entrada 15) proporcionó una mezcla de reacción intratable.

A la vista de los buenos resultados obtenidos para los epóxidos sustituidos por un grupo éster y un resto arilo, decidimos ensayar otros tipos de epóxidos que conservaran alguno de estos rasgos estructurales. Sin embargo, observamos que la reacción no tenía lugar con el óxido de estireno **54p** (Tabla 33, entrada 16) obteniendo como producto de reacción el boronato cíclico **57** (Figura 21). Por otra parte, la reacción con los epóxidos **54q** y **54r** (Tabla 33, entradas 17 y 18) permitió obtener mezclas de los dioles mono- y ditrifluoroacetilados como únicos productos de reacción.

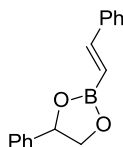
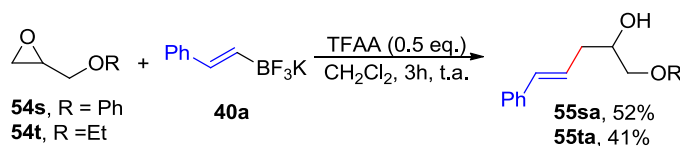


Figura 21. Boronato cíclico **57** generado en la reacción con óxido de estireno **54p**

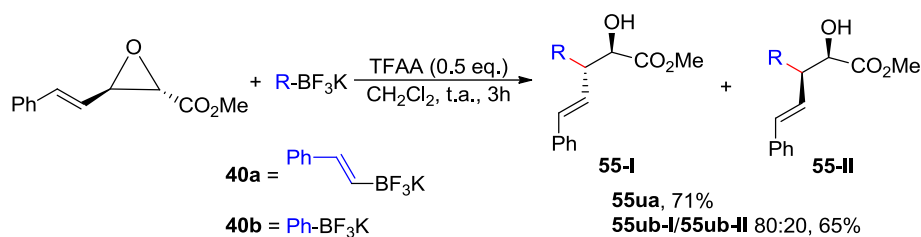
Se decidió entonces ensayar otro tipo de epóxidos que han sido empleados en reacciones de apertura por otros nucleófilos. Por esta razón seleccionamos el epóxido derivado del glicidol **54s** (Esquema 129).³³⁷ La reacción permitió obtener el producto **55sa**, resultante del ataque del nucleófilo a la posición menos impedida con rendimiento moderado ya que también se observó la formación del correspondiente diol como subproducto de la reacción. El mismo resultado se observó en la reacción con el epóxido **54t**.



Esquema 129. Apertura de epóxidos derivados del glicidol con organotrifluoroboratos portásicos

Finalmente, decidimos llevar a cabo las aperturas de epóxidos unidos a dobles enlaces con el objetivo de estudiar la quimioselectividad de estas reacciones. Para ello, sintetizamos el epóxido **54u** que reaccionó con **40a** de la misma manera que **54a**, permitiendo obtener el producto **55ua-I** con buen rendimiento (Esquema 130). Éste epóxido también se hizo reaccionar con el feniltrifluoroborato potásico **40b** obteniendo el producto de apertura del epóxido esperado, aunque como mezcla de diastereómeros **55uf-I/55uf-II** 80:20 (Determinada por integración en los espectros de ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) del crudo de reacción. Señales clave δ (ppm): **55ub-I**, 3.71; **55ub-II**, 3.76.).

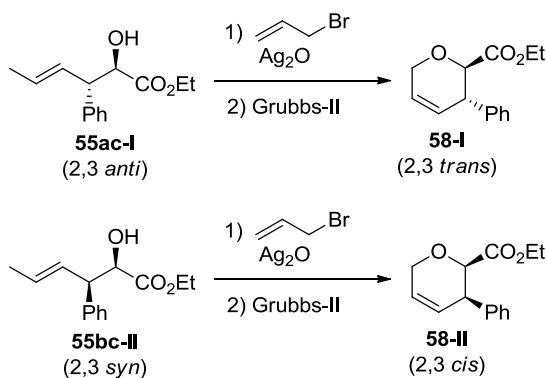
³³⁷ (a) Marcos, R.; Rodríguez-Escrich, C.; Herrerías, C. I.; Pericàs, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16838-16839. Para una revisión, véase: (b) Hanson, R. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437-475.



Esquema 130. Apertura de epóxidos derivados del glicidol con organotrifluoroboratos portásicos

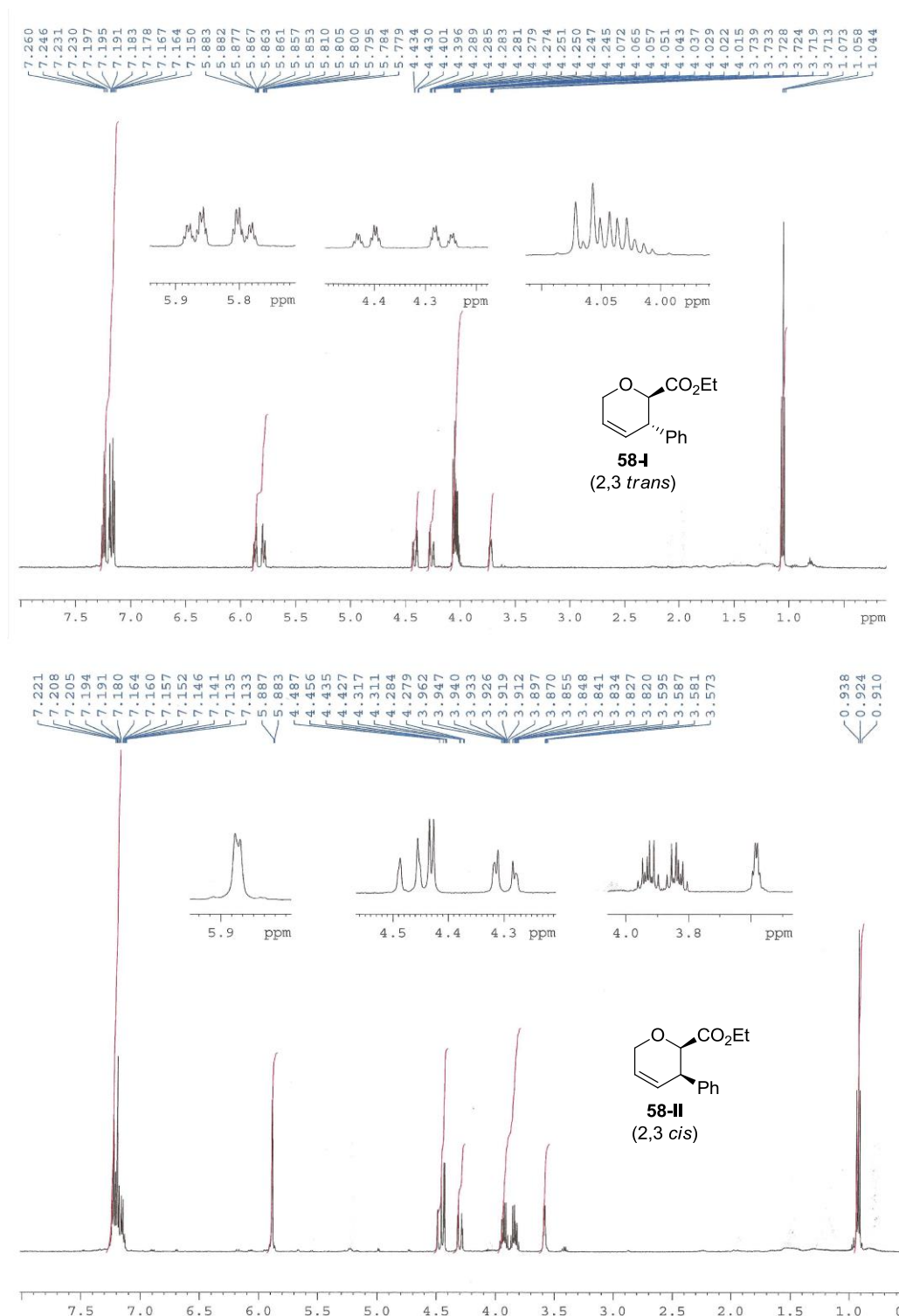
3.3. DETERMINACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA DE LOS PRODUCTOS 55

La estereoquímica de los compuestos **55** fue determinada por transformación de los productos **55ac-I** y **55bc-II**, en los derivados cíclicos **58-I** y **58-II** respectivamente (Esquema 131),³³⁸ a través de un proceso de alquilación-ciclación por metátesis (RCM) empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación. En el espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **58-I** (Esquema 132) el H del CH unido al grupo CO_2Et aparece como un doblete a 4.06 ppm con constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz. Por su parte, el mismo H en el compuesto **58-II** aparece a 4.43 ppm, también como un doblete pero con menor constante de acoplamiento ($J = 3.8$ Hz). Estos valores de las constantes de acoplamiento en los compuestos cíclicos indican que para el compuesto **58-I**, la relación del H indicado con el H vecino es *trans*. Por tanto, en el compuesto **55** de partida la relación entre dichos protones es *anti*. Por el contrario, en el compuesto **58-II**, la relación del H indicado con el H vecino es *cis*, por lo que deriva de un compuesto **55** de partida en el que la relación entre dichos protones es *sin*.



Esquema 131. Transformación de los compuestos **55ac-I** y **55bc-II** en los compuestos cíclicos **58-I** y **58-II**

³³⁸ Burke, S. D.; Ng, R. A.; Morrison, J. A.; Alberti, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3160-3161.



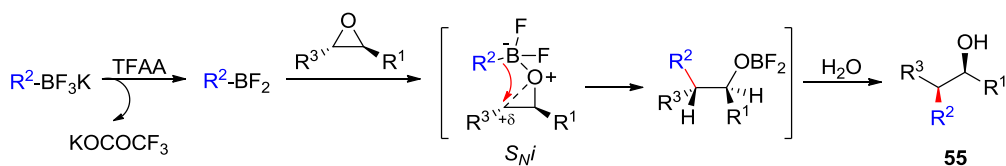
Esquema 132. Espectros de ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) de **58-I** y **58-II**

Por otra parte, para determinar la estereoquímica en la adición de ariltrifluoroboratos potásicos, se compararon los datos de RMN del compuesto **55dg-I** con los previamente descritos para ambos diastereómeros (*sin* y *anti*) del mismo compuesto,^{335a} confirmando así la obtención del diastereómero *anti*. La asignación del resto de compuestos se hizo por analogía.

3.4. CURSO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA FORMACIÓN DE LOS PRODUCTOS 55

Con objeto de elucidar el curso de la reacción que conduce a la formación de los productos **55**, decidimos realizar una serie de ensayos independientes con el epóxido **54a**, el organotrifluoroborato **40a** y los 1,2 dioles mono- y ditrifluoroacilados. En primer lugar, la reacción del epóxido **54a** con TFAA en ausencia del organotrifluoroborato potásico **40a** proporcionó como productos de reacción únicamente los dioles mono- y ditrifluoroacilados. Éstos se hicieron reaccionar con el organotrifluoroborato potásico **40a**, tanto en presencia como en ausencia de TFAA permaneciendo, en ambos casos, los dioles inalterados. Estos resultados pusieron de manifiesto que estos dioles no son intermedios en la formación de los productos **55**.

A la vista de estos resultados, sugerimos la formación de organodifluoroboranos³³⁹ por reacción de los organotrifluoroboratos potásicos de partida con TFAA. Como ejemplificamos para el epóxido *trans* (Esquema 133), la coordinación del boro de esta nueva especie generada con el oxígeno del epóxido permite la operatividad de un mecanismo tipo S_Ni , favoreciendo la transferencia del resto carbonado del reactivo a la posición más electrófila del epóxido, con retención de la configuración.³⁴⁰ El mecanismo propuesto justifica la regio- y estereoquímica observadas.



Esquema 133. Curso de reacción propuesto para la apertura de epóxidos con organotrifluoroboratos catalizada por TFAA

4. CONCLUSIONES

En este capítulo se ha llevado a cabo la apertura de epóxidos con aril- y alquiltrifluoroboratos potásicos en presencia de TFAA, en condiciones de reacción suaves, mediante un protocolo experimental muy simple, y en ausencia de catalizador metálico. La reacción es completamente regioselectiva y permite obtener un solo diastereómero con retención de la configuración en el centro reactivo del epóxido de partida. De esta manera, es posible obtener alcoholes con sustitución *sin* o *anti*, dependiendo de que el epóxido de partida sea *trans* o *cis*. En el caso de los alquiltrifluoroboratos potásicos, la estereoquímica *E* o *Z* del doble enlace C=C se

³³⁹ Para la generación de organodifluoroboranos empleando diferentes ácidos de Lewis, véase: Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998. La detección de estireno como subproducto de las reacciones empleando **40a** puede justificarse a través de un proceso de protodesborilación del intermedio RBF_2 por acción del TFA generado en el tratamiento (*work-up*) del crudo de reacción.

³⁴⁰ Parker, R. E.; Isaacs, N. C. *Chem. Rev.* **1959**, 59, 737-799. Para la apertura de epóxidos con tioles con retención de la configuración en el centro reactivo, véase: Schwartz, A.; Madan, P. B.; Mohacsi, E.; O'Brien, J. P.; Todaro, L. J.; Coffen, D. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 851-856.

conserva en la reacción. En el caso de emplear ariltrifluoroboratos potásicos, la reacción es compatible con sustituyentes tanto electroaceptores como electrodonadores en el anillo aromático del reactivo.

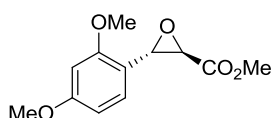
5. PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Los epóxidos y organotrifluoroboratos potásicos cuya síntesis no ha sido indicada son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Procedimiento general para la síntesis de los epóxidos *trans* 54d, 54e, 54f, 54h y 54i mediante reacción de Darzens: Se preparó una disolución de metóxido sódico en metanol por adición lenta de metanol (1.5 mL/mmol) a sodio (1.5 eq.) a 0°C bajo atmósfera de argón. Una vez que el sodio se disolvió completamente, una mezcla del aldehído (1.0 eq.) y cloroacetato de metilo (1.5 eq.) se adicionó lentamente. La reacción se agitó a t.a. durante la noche, se neutralizó con ácido acético glacial y se adicionó agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente fue evaporado a vacío.

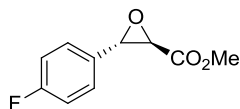
Síntesis de 54d:



Siguiendo el procedimiento general, empleando 500 mg (3.0 mmol) de 2,4-dimetoxibenzaldehído y tras purificación del producto por recristalización en MeOH, se obtuvieron 423 mg (59%) de un sólido blanco (p.f 83-85°C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 6.43-6.52 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, Ar-CH-O), 3.82 (s, 6H, 2CH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, O-CH-CO₂Me) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C=O), 160.2 (C_{Ar}), 158.6 (C_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 108.8 (CH_{Ar}), 57.8 (Ar-CH-O), 56.4 (CH₃), 55.2 (CH₃), 53.8 (O-CH-CO₂Me), 52.4 (CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3029, 2953, 2843, 1744, 1609, 1588, 1501 cm⁻¹. **MS** *m/z* 239 (M + H)⁺. **Análisis elemental** de C₁₂H₁₄O₅ (238.24): Calculado C: 60.50, H: 5.92. Encontrado C: 60.32, H: 5.79.

Síntesis de 54e:

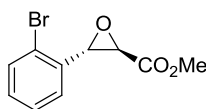


Siguiendo el procedimiento general, empleando 290 mg (2.3 mmol) de 4-fluorobenzaldehído y tras purificación del producto por columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2), se obtuvieron 320 mg (70%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 7.03 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 4.05 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, pFPh-CH-O), 3.80 (s, 3H, CH₃), 3.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, O-CH-CO₂Me) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C=O), 165.1 (C_{Ar}-F), 158.6 (C_{Ar}-F), 130.6 (C_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 115.4 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 115.3 (CH_{Ar}-C_{Ar}-F), 56.2 (Ar-CH-O), 55.2 (O-CH-CO₂Me), 52.4 (OCH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2955, 1748, 1606, 1513, 1447, 1401 cm⁻¹. **MS** *m/z* 197 (M + H)⁺. **Análisis**

elemental de $C_{10}H_9FO_3$ (196.18): Calculado C: 61.22, H: 4.62. Encontrado C: 61.65, H: 4.52.

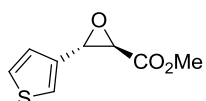
Síntesis de 54f:



Siguiendo el procedimiento general, empleando 320 mg (1.73 mmol) de 2-bromobenzaldehído y tras purificación del producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2), se obtuvieron 289 mg (65%) de un aceite amarillo.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.17-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 4.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 2BrPh-CH-O), 3.8 (s, 3H, CH_3), 3.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H, O-CH-CO₂Me) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7 (C=O), 138.6 (C_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 121.1 (C_{Ar} -Br), 59.5 (2BrPh-CH-O), 57.8 (O-CH-CO₂Me), 52.4 (CH_3) ppm. **IR** ($CHCl_3$) ν 3025, 2952, 2841, 1746, 1611 cm^{-1} . **MS** m/z 258 ($M + H$)⁺. **Análisis elemental** de $C_{10}H_9BrO_3$ (257.08): Calculado C: 46.72, H: 3.53. Encontrado C: 46.61, H: 3.58.

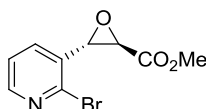
Síntesis de 54h:



Siguiendo el procedimiento general, empleando 256 mg (2.3 mmol) de tiofeno-3-carbaldehído y tras purificación del producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2), se obtuvieron 275.4 mg (65%) de un aceite amarillo.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 6.97 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-CH-O), 3.82 (s, 3H, CH_3), 3.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H, O-CH-CO₂Me) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.1 (C=O), 139.8 (C_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 119.9 (CH_{Ar}), 61.0 (O-CH-CO₂Me), 59.1 (CH-Ar), 52.5 (OCH₃) ppm. **IR** ($CHCl_3$) ν 2955, 1737, 1440 cm^{-1} . **MS** m/z 185 ($M + H$)⁺. **Análisis elemental** de $C_8H_8O_3S$ (184.21): Calculado C: 52.16, H: 4.38. Encontrado C: 51.77, H: 4.33.

Síntesis de 54i:



Siguiendo el procedimiento general, empleando 100 mg (0.53 mmol) de 2-bromonicotinaldehído y tras purificación del producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 7:3), se obtuvieron 91.6 mg (67%) de un aceite amarillo.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (dd, J = 7.6 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-CH-O), 3.80 (s, 3H, CH_3), 3.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H, O-CH-CO₂Me) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.4 (C=O), 145.5 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar} -N), 128.7 (C_{Ar} -Br), 123.0 (CH_{Ar}), 64.4 (O-CH-CO₂Me), 60.2 (CH-Ar), 52.1 (OCH₃) ppm. **IR** ($CHCl_3$) ν 2954, 1737, 1438 cm^{-1} . **MS** m/z 259 ($M + H$)⁺. **Análisis elemental** de $C_9H_8BrNO_3$ (258.07): Calculado C: 41.82, H: 3.12. Encontrado C: 41.77, H: 3.33.

Síntesis de 54u:



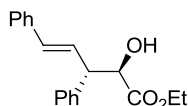
Siguiendo el procedimiento general, empleando 250 mg (1.89 mmol) de cinamaldehído y tras purificación del producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2), se obtuvieron 243 mg (63%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.27-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 6.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.87 (dd, $J = 16.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ph-CH=CH-CH), 3.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, O-CH-CO₂Me) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 172.5 (C=O), 137.3 (C_{Ar}), 130.9 (Ph-CH=CH), 128.6 (Ph-CH=CH), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 60.5 (CH-CO₂Me), 59.8 (CH-CH=CH-Ph), 52.0 (OCH₃) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3021, 2953, 1737, 1438 cm^{-1} . **MS** m/z 205 ($\text{M} + \text{H}^+$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (204.22): Calculado C: 70.57, H: 5.92. Encontrado C: 70.69, H: 5.99.

5.2. APERTURA DE EPÓXIDOS CON ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Procedimiento general: A una suspensión del correspondiente organotrifluoroborato potásico **40** (1.25 eq) en CH_2Cl_2 anhidro (6 mL/mmol) se adicionó el correspondiente epóxido **54** (1.0 eq.) y TFAA (0.5 eq.). La reacción se mantuvo con agitación durante 3 h. y se concentró a vacío obteniéndose un sólido blanco. Los productos se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2).

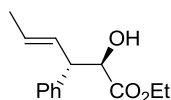
Síntesis de 55aa-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 28 mg (0.14 mmol) del epóxido **54a**, 38 mg (0.18 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 10 μL (0.07 mmol) de TFAA en 0.9 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 35 mg (82%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.12-7.36 (m, 10H, H_{Ar}), 6.49 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH-OH), 4.09-4.20 (m, 2H, CH₂-CH₃), 3.87 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, Ph-CH-CH-OH), 2.94 (s ancho, 1H, OH), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 173.7 (C=O), 140.6 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 133.4 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.9 (Ph-CH=CH), 126.5 (2CH_{Ar}), 74.6 (CH-OH), 62.0 (O-CH₂-CH₃), 52.9 (Ph-CH), 14.4 (CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3523, 3026, 2959, 2847, 1732, 1591 cm^{-1} . **MS** m/z 319 ($\text{M} + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (296.36): Calculado C: 77.00, H: 6.80. Encontrado C: 77.11, H: 6.78.

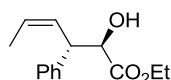
Síntesis de 55ac-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 28 mg (0.14 mmol) del epóxido **54a**, 27 mg (0.18 mmol) del organotrifluoroborato **40c** y 10 μ L (0.07 mmol) de TFAA en 0.9 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 28 mg (82%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.73 (ddq, $J = 15.3$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.50 (dq, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 4.35 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4.08-4.18 (m, 2H, CH_2-CH_3), 3.63 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$), 2.76 (s ancho, 1H, OH), 1.62 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8 ($\text{C}=\text{O}$), 141.1 (C_{Ar}), 129.4 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.9 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.9 (CH_{Ar}), 74.6 ($\text{CH}-\text{OH}$), 61.8 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 52.7 ($\text{Ph}-\text{CH}$), 18.3 ($\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 14.3 (CH_2-CH_3) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3520, 3025, 2959, 2846, 1734, 1589 cm^{-1} . **MS** m/z 257 ($\text{M} + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.29): Calculado C: 71.77, H: 7.74. Encontrado C: 71.85, H: 7.69.

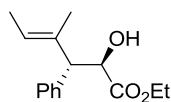
Síntesis de 55ad-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 34 mg (0.18 mmol) del epóxido **54a**, 32.5 mg (0.22 mmol) del organotrifluoroborato **40d** y 12 μ L (0.09 mmol) de TFAA en 1.0 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 29 mg (71%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.13-7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.73 (tq, $J = 11.0$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.64 (dq, $J = 11.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 4.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4.10-4.16 (m, 2H, CH_2-CH_3), 4.05 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$), 2.80 (s ancho, 1H, OH), 1.56 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 174.0 ($\text{C}=\text{O}$), 141.1 (C_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.4 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.9 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.8 (CH_{Ar}), 74.5 ($\text{CH}-\text{OH}$), 62.0 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 46.4 ($\text{Ph}-\text{CH}$), 14.2 (CH_2-CH_3), 13.3 ($\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3520, 3024, 2959, 2847, 1734, 1588 cm^{-1} . **MS** m/z 257 ($\text{M} + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.29): Calculado C: 71.77, H: 7.74. Encontrado C: 71.81, H: 7.71.

Síntesis de 55ae-I:

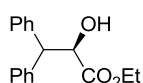


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 34 mg (0.18 mmol) del epóxido **54a**, 36 mg (0.22 mmol) del organotrifluoroborato **40e** y 12 μ L (0.09 mmol) de TFAA en 1.1 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 34 mg (78%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.49 (qq, $J = 6.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, $\text{Me}-\text{CH}=\text{C}$), 4.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4.02 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2-CH_3), 3.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$), 2.64 (s ancho, 1H, OH), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{C}$), 1.50 (t, $J = 1.0$ Hz, 3H, $\text{Me}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz,

3H, CH₂-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C=O), 140.0 (C_{Ar}), 134.4 (C=CH), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 123.0 (Me-C=CH), 73.0 (CH-OH), 61.5 (O-CH₂-CH₃), 58.0 (Ph-CH), 15.4 (CH₃-C=CH), 14.1 (CH₂-CH₃), 13.7 (CH₃-CH=C) ppm. IR (CHCl₃) ν 3521, 3021, 2960, 2842, 1735, 1589 cm⁻¹. MS m/z 271 (M + 23). **Análisis elemental** de C₁₅H₂₀O₃ (248.32): Calculado C: 72.55, H: 8.12. Encontrado C: 72.64, H: 8.05.

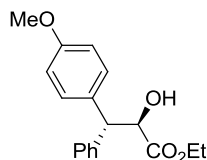
Síntesis de 4ab-I:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 55 mg (0.29 mmol) del epóxido **54a**, 66 mg (0.36 mmol) del organotrifluoroborato **40b** y 20 μL (0.14 mmol) de TFAA en 1.7 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 59 mg (76%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.12-7.37 (m, 10H, H_{Ar}), 4.84 (d, J = 4.1 Hz, 1H, CH-OH), 4.40 (d, J = 4.1 Hz, 1H, Ph-CH), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 2.74 (s ancho, 1H, OH), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C=O), 141.4 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 73.5 (CH-OH), 62.0 (O-CH₂-CH₃), 54.5 (Ph-CH), 14.2 (CH₂-CH₃) ppm. IR (CHCl₃) ν 3523, 3026, 1730, 1595 cm⁻¹. MS m/z 293 (M + 23). **Análisis elemental** de C₁₉H₂₀O₃ (270.32): Calculado C: 75.53, H: 6.71. Encontrado C: 75.61, H: 6.68.

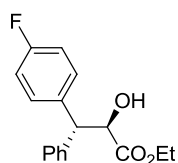
Síntesis de 55ag-I:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 41.5 mg (0.22 mmol) del epóxido **54a**, 58 mg (0.27 mmol) del organotrifluoroborato **40g** y 15 μL (0.11 mmol) de TFAA en 1.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 51 mg (79%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 7.19-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H, CH-OH), 4.36 (d, J = 3.9 Hz, 1H, Ph-CH), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (s ancho, 1H, OH), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.9 (C=O), 158.7 (C_{Ar}-OMe), 141.8 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 130.6 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 113.8 (2CH_{Ar}), 73.6 (CH-OH), 61.9 (O-CH₂-CH₃), 55.3 (OCH₃), 53.5 (Ph-CH), 14.2 (CH₂-CH₃) ppm. IR (CHCl₃) ν 3521, 3026, 1729, 1595 cm⁻¹. MS m/z 323 (M + 23). **Análisis elemental** de C₁₈H₂₀O₄ (300.35): Calculado C: 71.98, H: 6.71. Encontrado C: 72.03, H: 6.73.

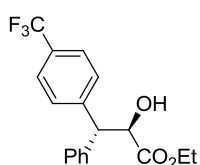
Síntesis de 55ah-I:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 41.5 mg (0.22 mmol) del epóxido **54a**, 54.5 mg (0.27 mmol) del organotrifluoroborato **40h** y 15 μL (0.11 mmol) de TFAA en 1.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 55 mg (81%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.12-7.34 (m, 7H, **H_{Ar}**), 6.88 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, **H_{Ar}** pFPh), 4.81 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, **CH-OH**), 4.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, **Ph-CH**), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, **CH₂-CH₃**), 2.82 (s ancho, 1H, **OH**), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, **CH₂-CH₃**) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (**C=O**), 163.7 (**C-F**), 160.4 (**C-F**), 141.3 (**C_{Ar}**), 131.2 (**C_{Ar}**), 131.0 (**C_{Ar}**), 128.6 (**2CH_{Ar}**), 128.6 (**2CH_{Ar}**), 128.5 (**CH_{Ar}**), 126.9 (**CH_{Ar}**), 113.4 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-F**), 115.1 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-F**), 73.4 (**CH-OH**), 62.1 (**O-CH₂-CH₃**), 53.5 (**Ph-CH**), 14.2 (**CH₂-CH₃**) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3520, 3027, 1729, 1594 cm⁻¹. **MS** m/z 311 (**M** + 23). **Análisis elemental** de C₁₇H₁₇FO₃ (288.31): Calculado C: 70.82, H: 5.94. Encontrado C: 70.97, H: 6.01.

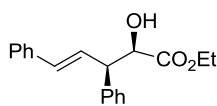
Síntesis de 55ai-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 41.5 mg (0.22 mmol) del epóxido **54a**, 68 mg (0.27 mmol) del organotrifluoroborato **40i** y 15 μ L (0.11 mmol) de TFAA en 1.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 60 mg (82%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, **H_{Ar}** pCF₃Ph), 7.17-7.36 (m, 7H, **H_{Ar}**), 4.85 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **CH-OH**), 4.46 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, **Ph-CH**), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, **CH₂-CH₃**), 2.84 (s ancho, 1H, **OH**), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, **CH₂-CH₃**) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6 (**C=O**), 143.5 (**C_{Ar}**), 140.6 (**C_{Ar}**), 129.9 (**2CH_{Ar}**), 128.7 (**2CH_{Ar}**), 128.7 (**2CH_{Ar}**), 127.2 (**CH_{Ar}**), 125.4 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃**), 125.4 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃**), 125.3 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃**), 125.2 (**CH_{Ar}-C_{Ar}-CF₃**), 73.2 (**CH-OH**), 62.2 (**O-CH₂-CH₃**), 54.1 (**Ph-CH**), 14.2 (**CH₂-CH₃**) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3520, 3028, 1728, 1596 cm⁻¹. **MS** m/z 361 (**M** + 23). **Análisis elemental** de C₁₈H₁₇F₃O₃ (338.32): Calculado C: 63.90, H: 5.06. Encontrado C: 63.99, H: 5.12.

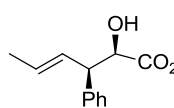
Síntesis de 55ba-II:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 30 mg (0.15 mmol) del epóxido **54b**, 40 mg (0.19 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 11 μ L (0.08 mmol) de TFAA en 0.9 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 37 mg (80%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.11-7.36 (m, 10H, **H_{Ar}**), 6.54 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, **Ph-CH=CH**), 6.49 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, **Ph-CH=CH**), 4.50 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, **CH-OH**), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, **CH₂-CH₃**), 3.86 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, **Ph-CH-CH-OH**), 2.70 (s ancho, 1H, **OH**), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, **CH₂-CH₃**) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (**C=O**), 138.8 (**C_{Ar}**), 137.2 (**C_{Ar}**), 132.1 (**Ph-CH=CH**), 129.0 (**Ph-CH=CH**), 128.8 (**2CH_{Ar}**), 128.6 (**4CH_{Ar}**), 127.6 (**CH_{Ar}**), 127.4 (**CH_{Ar}**), 126.5 (**2CH_{Ar}**), 74.4 (**CH-OH**), 61.9 (**O-CH₂-CH₃**), 53.2 (**Ph-CH**), 14.3 (**CH₂-CH₃**) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3522, 3026, 2959, 2847, 1733, 1591 cm⁻¹. **MS** m/z 319 (**M** + 23). **Análisis elemental** de C₁₉H₂₀O₃ (296.36): Calculado C: 77.00, H: 6.80. Encontrado C: 77.09, H: 6.78.

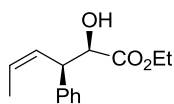
Síntesis de 55bc-II:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 38 mg (0.20 mmol) del epóxido **54b**, 37 mg (0.25 mmol) del organotrifluoroborato **40c** y 14 μ L (0.10 mmol) de TFAA en 1.2 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 39 mg (83%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.13-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.80 (ddq, $J = 15.2$ Hz, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.57 (dq, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 4.37 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 3.64 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$), 2.61 (s ancho, 1H, OH), 1.64 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 173.5 ($\text{C}=\text{O}$), 139.4 (C_{Ar}), 130.0 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.0 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 127.2 (CH_{Ar}), 74.7 ($\text{CH}-\text{OH}$), 61.6 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 52.9 ($\text{Ph}-\text{CH}$), 18.2 ($\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 14.3 (CH_2-CH_3) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3520, 3024, 2960, 2846, 1732 cm^{-1} . **MS** m/z 257 ($\text{M} + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.29): Calculado C: 71.77, H: 7.74. Encontrado C: 71.86, H: 7.68.

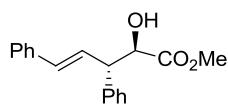
Síntesis de 55bd-II:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 35 mg (0.18 mmol) del epóxido **54b**, 34 mg (0.23 mmol) del organotrifluoroborato **40d** y 13 μ L (0.09 mmol) de TFAA en 1.1 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 32 mg (75%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.12-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 5.86 (tq, $J = 10.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$), 5.59 (dq, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 4.32 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2-CH_3), 4.00 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$), 2.60 (s ancho, 1H, OH), 1.58 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2-CH_3) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 173.4 ($\text{C}=\text{O}$), 139.6 (C_{Ar}), 129.1 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.1 ($\text{Me}-\text{CH}=\text{CH}$), 126.5 (CH_{Ar}), 74.5 ($\text{CH}-\text{OH}$), 61.7 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 47.2 ($\text{Ph}-\text{CH}$), 14.3 (CH_2-CH_3), 13.3 ($\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3521, 3021, 2961, 2848, 1734, 1594 cm^{-1} . **MS** m/z 257 ($\text{M} + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.29): Calculado C: 71.77, H: 7.74. Encontrado C: 71.84, H: 7.78.

Síntesis de 55ca-I:

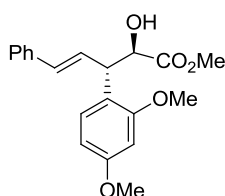


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 25 mg (0.14 mmol) del epóxido **54c**, 38 mg (0.18 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 10 μ L (0.07 mmol) de TFAA en 0.9 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 28.4 mg (72%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.36 (m, 10H, H_{Ar}), 6.35-6.53 (m, 2H, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 4.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 3.87 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 2.86 (s ancho, 1H, OH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1 ($\text{C}=\text{O}$), 140.5 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 133.4 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}$), 128.7 (2CH_{Ar}),

128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.7 (Ph-CH=CH), 126.6 (2CH_{Ar}), 74.7 (CH-OH), 52.8 (O-CH₃), 52.8 (Ph-CH) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3522, 3028, 2960, 1730 cm⁻¹. **MS** m/z 305 (M + 23). **Análisis elemental** de C₁₈H₁₈O₃ (282.33): Calculado C: 76.57, H: 6.43. Encontrado C: 76.64, H: 6.38.

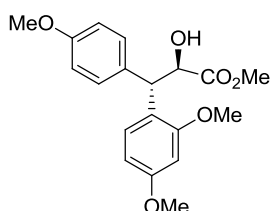
Síntesis de 55da-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 39 mg (0.16 mmol) del epóxido **54d**, 43 mg (0.20 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 11 μ L (0.08 mmol) de TFAA en 1.0 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 42 mg (74%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.12-7.32 (m, 7H, *H*_{Ar}), 6.37-3-6.49 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.48-4.54 (m, 1H, CH-OH), 4.18-4.23 (m, 1H, CH-CH=CH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.71 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C=O), 160.1 (C_{Ar}-O), 158.0 (C_{Ar}-O), 137.4 (C_{Ar}), 131.9 (Ph-CH=CH), 130.7 (CH_{Ar}), 128.8 (Ph-CH=CH), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 119.2 (C_{Ar}), 104.6 (CH_{Ar}), 98.9 (CH_{Ar}), 73.7 (CH-OH), 55.6 (O-CH₃), 55.5 (O-CH₃), 52.1 (O-CH₃), 46.4 (CH=CH-CH) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3521, 3027, 2958, 1727 cm⁻¹. **MS** m/z 365 (M + 23). **Análisis elemental** de C₂₁H₂₄O₅ (342.39): Calculado C: 70.77, H: 6.79. Encontrado C: 70.81, H: 6.68.

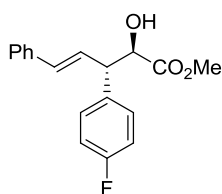
Síntesis de 55dg-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 50 mg (0.21 mmol) del epóxido **54d**, 57 mg (0.26 mmol) del organotrifluoroborato **40g** y 15 μ L (0.10 mmol) de TFAA en 1.3 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 51 mg (70%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.46 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 4.82-4.86 (m, 1H, CH-OH), 4.73 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, CH-CH-OH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.72 (s ancho, 1H, OH) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 174.6 (C=O), 159.8 (C_{Ar}-O), 158.4 (C_{Ar}-O), 157.8 (C_{Ar}-O), 131.4 (C_{Ar}), 130.4 (2CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 113.7 (2CH_{Ar}), 104.0 (CH_{Ar}), 98.8 (CH_{Ar}), 73.5 (CH-OH), 55.6 (O-CH₃), 55.4 (O-CH₃), 55.3 (O-CH₃), 52.6 (O-CH₃), 46.4 (CH-CH-OH) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 3556, 2954, 2837, 1732, 1610, 1584, 1501, 1473, 1246 cm⁻¹. **MS** m/z 369 (M + 23). **Análisis elemental** de C₂₀H₂₄O₆ (346.37): Calculado C: 66.65, H: 6.71. Encontrado C: 66.73, H: 7.68.

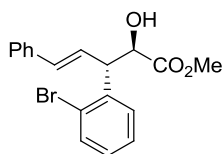
Síntesis de 55ea-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 48 mg (0.25 mmol) del epóxido **54e**, 64.5 mg (0.31 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 17 μ L (0.12 mmol) de TFAA en 1.5 mL de CH₂Cl₂, se obtuvieron 60 mg (78%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.13-7.34 (m, 7H, H_{Ar}), 6.96 (t, $J = 8.7$, 2H, H_{Ar} pFPh), 6.36-3-6.46 (m, 2H, pFPh-CH=CH), 4.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, CH-OH), 3.86 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, CH-CH=CH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.89 (s ancho, 1H, OH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 174.0 (C=O), 163.7 (C_{Ar} -F), 136.9 (C_{Ar}), 133.5 (pFPh-CH=CH), 130.0 (CH_{Ar}), 128.9 (pFPh-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 115.7 (CH_{Ar} - C_{Ar} -F), 115.4 (CH_{Ar} - C_{Ar} -F), 74.6 (CH-OH), 52.9 (O-CH₃), 51.9 (CH=CH-CH) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3522, 3028, 2957, 1727 cm^{-1} . **MS** m/z 323 (M + 23). **Análisis elemental** de $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FO}_3$ (300.32): Calculado C: 72.60, H: 6.09. Encontrado C: 72.69, H: 5.98.

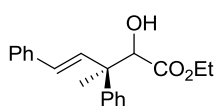
Síntesis de 55fa-I:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 48 mg (0.19 mmol) del epóxido **54f**, 49 mg (0.23 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 13 μL (0.09 mmol) de TFAA en 1.1 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 56 mg (80%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13-7.31 (m, 6H, H_{Ar}), 7.05 (t, $J = 7.6$, 1H, H_{Ar}), 6.43-3-6.47 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.53 (s, 1H, CH-OH), 4.45 (q, $J = 3.7$ Hz, 1H, CH-CH=CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (s ancho, 1H, OH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1 (C=O), 139.9 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 134.2 (Ph-CH=CH), 133.1 (CH_{Ar}), 130.6 (Ph-CH=CH), 128.7 (3CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 124.3 (C_{Ar} -Br), 73.0 (CH-OH), 53.1 (O-CH₃), 50.8 (CH=CH-CH) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3522, 30260, 2958, 1728 cm^{-1} . **MS** m/z 384 (M + 23). **Análisis elemental** de $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (361.23): Calculado C: 60.81, H: 5.10. Encontrado C: 60.88, H: 5.01.

Síntesis de 55ga-I:

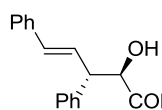


Seguendo el procedimiento general, a partir de 30 mg (0.14 mmol) del epóxido **54g** (mezcla *E/Z* 1:1), 38 mg (0.18 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 10 μL (0.07 mmol) de TFAA en 0.9 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 35 mg (78%) de un aceite amarillo (mezcla de diastereómeros 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11-7.38 (m, 10H, H_{Ar}), 6.67 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.58 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.37 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, CH-OH), 4.52 (s, 1H, CH-OH), 4.49 (s, 1H, CH-OH), 3.91-4.04 (m, 2H, CH₂-CH₃), 2.81 (s ancho, 1H, OH), 1.57 (s, 3H, C-CH₃), 1.52 (s, 3H, C-CH₃), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂-CH₃), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 173.5 (C=O), 173.4 (C=O), 144.3 (C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 137.5 (C_{Ar}), 134.0 (Ph-CH=CH), 133.9 (Ph-CH=CH), 130.2 (Ph-CH=CH), 130.1 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 77.3 (CH-OH), 61.7 (O-CH₂-CH₃), 61.5 (O-CH₂-CH₃), 49.1 (Me-C-Ph), 48.9 (Me-C-Ph), 22.7 (C-CH₃), 21.8 (C-CH₃), 14.1 (CH₂-CH₃), 14.0 (CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CHCl_3) ν

3525, 3024, 2960, 2844, 1731 cm^{-1} . **MS** m/z 333 ($M + 23$)⁺. **Análisis elemental** de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (310.39): Calculado C: 77.39, H: 7.14. Encontrado C: 77.47, H: 7.05.

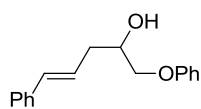
Síntesis de 55ma-I:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 32 mg (0.14 mmol) de la cetona **54m**, 38 mg (0.18 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 10 μL (0.07 mmol) de TFAA en 0.9 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 31 mg (65%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.51 (m, 4H, H_{Ar}), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.14-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 6.31 (dd, $J = 15.9$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.99 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 5.43 (dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH-OH), 3.86-3.90 (m, 1H, Ph-CH-CH-OH) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 200.8 (C=O), 141.4 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 133.2 (Ph-CH=CH), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.4 (Ph-CH=CH), 127.2 (CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 77.0 (CH-OH), 53.2 (Ph-CH) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3522, 3021, 2961, 1720, 1594 cm^{-1} . **MS** m/z 351 ($M + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (328.40): Calculado C: 84.12, H: 6.14. Encontrado C: 84.24, H: 6.06.

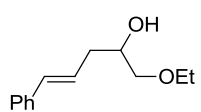
Síntesis de 55sa:



Siguiendo el procedimiento general, a partir de 32 mg (0.22 mmol) del epóxido **54s**, 57 mg (0.27 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 15 μL (0.11 mmol) de TFAA en 1.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 29 mg (52%) de un aceite amarillo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11-7.33 (m, 6H, H_{Ar}), 6.80-6.94 (m, 4H, H_{Ar}), 6.46 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.22 (dt, $J = 15.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 4.03-4.13 (m, 1H, CH-OH), 3.97 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-OPh}$), 3.86 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-OPh}$), 2.46-2.53 (m, 2H, Ph-CH=CH-CH₂) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 158.6 ($C_{\text{Ar-O}}$), 137.2 (C_{Ar}), 133.4 (Ph-CH=CH), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.5 (Ph-CH=CH), 126.3 (2CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 114.6 (2CH_{Ar}), 71.5 ($\text{CH}_2\text{-OPh}$), 69.9 (CH-OH), 37.2 (Ph-CH=CH-CH₂) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3525, 3015, 2970, 1598 cm^{-1} . **MS** m/z 277 ($M + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (254.32): Calculado C: 80.28, H: 7.13. Encontrado C: 80.34, H: 7.09.

Síntesis de 55ta:

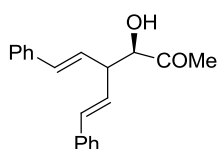


Siguiendo el procedimiento general, a partir de 20 mg (0.22 mmol) del epóxido **54t**, 59 mg (0.28 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 16 μL (0.11 mmol) de TFAA en 1.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 18.6 mg (41%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 6.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 6.25 (dt, $J = 16.0$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ph-CH=CH), 3.87-3.97 (m, 1H, CH-

OH), 3.47-3.57 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3 + \text{O-CH}_2$), 3.35 (dd, $J = 9.6 \text{ Hz}$, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-O}$), 2.38-2.45 (m, 2H, Ph-CH=CH-CH_2), 1.22 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 135.4 (C_{Ar}), 132.8 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.4 (Ph-CH=CH), 126.3 (2CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 74.3 ($\text{CH-CH}_2\text{-O}$), 70.2 (CH-OH), 66.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 37.3 (Ph-CH=CH-CH_2), 15.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3524, 3014, 2971, 1600 cm^{-1} . **MS** m/z 229 ($M + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (206.28): Calculado C: 75.69, H: 8.80. Encontrado C: 75.81, H: 8.74.

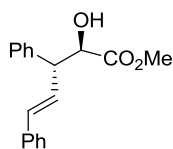
Síntesis de 55ua-I:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 27.5 mg (0.13 mmol) del epóxido **55u**, 35.3 mg (0.17 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 9 μL (0.065 mmol) de TFAA en 0.8 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 27.0 mg (71%) de un aceite incoloro.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.36 (m, 10H, H_{Ar}), 6.35-6.53 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.50 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, CH-OH), 3.87 (dd, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H, Ph-CH-CH-OH), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 2.86 (s ancho, 1H, OH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 174.1 (C=O), 137.4 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 133.4 (Ph-CH=CH), 132.9 (Ph-CH=CH), 130.4 (Ph-CH=CH), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (Ph-CH=CH), 127.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.5 (4CH_{Ar}), 74.7 (CH-OH), 52.8 (O-CH_3), 51.5 (CH-CH-OH) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3521, 3027, 2960, 2874, 1735 cm^{-1} . **MS** m/z 315 ($M + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (292.37): Calculado C: 82.16, H: 6.89. Encontrado C: 82.04, H: 6.95.

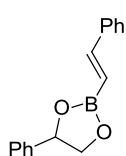
Síntesis de 55ub-I:



Seguendo el procedimiento general, a partir de 49.3 mg (0.24 mmol) del epóxido **54u**, 55.5 mg (0.30 mmol) del organotrifluoroborato **40b** y 17 μL (0.12 mmol) de TFAA en 1.5 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 41.5 mg (65%) de un aceite incoloro.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.343 (m, 10H, H_{Ar}), 6.45-6.68 (m, 2H, Ph-CH=CH), 4.56-4.63 (m, 1H, CH-OH), 3.94 (dd, $J = 6.7 \text{ Hz}$, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1H, Ph-CH-CH-OH), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.72 (s ancho, 1H, OH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 173.9 (C=O), 138.7 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 132.2 (Ph-CH=CH), 128.9 (Ph-CH=CH), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 74.5 (CH-OH), 53.1 (O-CH_3), 52.5 (Ph-CH) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3521, 3028, 2960, 1729 cm^{-1} . **MS** m/z 305 ($M + 23$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (282.33): Calculado C: 76.57, H: 6.43. Encontrado C: 76.63, H: 6.35.

Síntesis de 57:

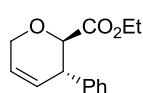


Seguendo el procedimiento general, a partir de 25.0 mg (0.21 mmol) del óxido de estireno **54p**, 54.6 mg (0.26 mmol) del organotrifluoroborato **40a** y 14 μL (0.11 mmol) de TFAA en 1.3 mL de CH_2Cl_2 , se obtuvieron 39.9 mg (76%) de un sólido blanco (p.f. 70-72).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.58 (m, 3H, 2H_{Ar} + Ph-CH=CH), 7.29-7.44 (m, 8H, H_{Ar}), 6.28 (d, $J = 18.5$ Hz, CH=CH-B), 5.51 (t, $J = 7.8$ Hz, O-CH-Ph), 4.66 (t, $J = 8.7$ Hz, O-CH₂), 4.12 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, O-CH₂) ppm. **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ 150.8 (CH=CH-B), 141.2 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 78.7 (O-CH-Ph), 73.1 (O-CH₂) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 3035, 2972, 2815, 1631 cm^{-1} . **MS** m/z 251 ($M + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BO}_2$ (250.10): Calculado C: 76.84, H: 6.05. Encontrado C: 76.67, H: 6.12.

5.3. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN DE LOS COMPUESTOS 55: SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 58

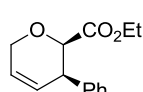
Síntesis de 58-I:



A una disolución de **55ac-I** (15.6 mg, 0.066 mmol) y bromuro de alilo (58 μL , 0.066 mmol) en Et_2O (0.5 mL) se adicionó lentamente y con agitación Ag_2O (154.3 mg, 0.666 mmol) a t.a. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h., entonces se dejó alcanzar t.a. y filtró a través de celita. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo un aceite que se disolvió en 3.3 mL de CH_2Cl_2 y bajo atmósfera de Ar se adicionó el catalizador de Grubbs de segunda generación (20% mol) y la mezcla se mantuvo con agitación durante la noche. El disolvente fue evaporado a vacío obteniéndose un aceite marrón que se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) obteniendo 12.0 mg (77%) de un aceite incoloro.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.13-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.87 (dm, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 5.79 (dm, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 4.42 (dm, $J = 16.7$ Hz, 1H, O-CH₂), 4.26 (dm, $J = 16.7$ Hz, 1H, O-CH₂), 4.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH-CO₂Et), 4.00-4.07 (m, 2H, CH₂-CH₃), 3.70-3.75 (m, 1H, CH-Ph), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂-CH₃) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ 170.6 (C=O), 140.4 (C_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.2 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 126.0 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 79.1 (CH-CO₂Et), 65.0 (CH₂-O), 61.1 (CH₂-CH₃), 43.8 (CH-Ph), 14.1 (CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CHCl_3) ν 2984, 2872, 1725 cm^{-1} . **MS** m/z 233 ($M + 1$). **Análisis elemental** de $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232.28): Calculado C: 72.39, H: 6.94. Encontrado C: 72.34, H: 7.08.

Síntesis de 58-II:



A una disolución de **55bc-II** (14.0 mg, 0.060 mmol) y bromuro de alilo (52 μL , 0.060 mmol) en Et_2O (0.5 mL) se adicionó lentamente y con agitación Ag_2O (138.5 mg, 0.600 mmol) a t.a. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h., entonces se dejó alcanzar t.a. y filtró a través de celita. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo un aceite que se disolvió en 3.2 mL de CH_2Cl_2 y bajo atmósfera de Ar se adicionó el catalizador de Grubbs de segunda generación (20% mol) y la mezcla se mantuvo con agitación durante la noche. El disolvente fue evaporado a vacío obteniéndose un aceite marrón que se purificó mediante columna cromatográfica

sobre gel de sílice (Hexano/AcOEt 8:2) obteniendo 10.4 mg (75%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.12-7.27 (m, 5H, *H*_{Ar}), 5.85-5.91 (m, 2H, *CH=CH*), 4.47 (dm, *J* = 16.2 Hz, 1H, O-*CH*₂), 4.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, *CH*-CO₂Et), 4.30 (dm, *J* = 16.2 Hz, 1H, O-*CH*₂), 3.80-3.97 (m, 2H, *CH*₂-CH₃), 3.56-3.60 (m, 1H, *CH*-Ph), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂-*CH*₃) ppm. **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ 169.8 (C=O), 138.5 (C_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH₂-CH=CH), 125.9 (CH₂-CH=CH), 76.9 (CH-CO₂Et), 66.5 (CH₂-O), 60.9 (CH₂-CH₃), 43.4 (CH-Ph), 14.1 (CH₂-CH₃) ppm. **IR** (CHCl₃) ν 2984, 2871, 1725 cm⁻¹. **MS** *m/z* 233 (*M* + 1). **Análisis elemental** de C₁₄H₁₆O₃ (232.28): Calculado C: 72.39, H: 6.94. Encontrado C: 72.30, H: 6.90.

CONCLUSIONS

- The substrate-controlled Pd(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to acyclic α,β -unsaturated esters and ketones takes place in a highly diastereoselective fashion to afford the *anti* reaction products with a γ -oxygen substituent or the *syn* reaction products with a γ -nitrogen substituent. The substrate-controlled Pd(II)-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to cyclic α,β -unsaturated ester **2** with a γ -nitrogen substituent affords the *trans* reaction products in good yields.
- Using the conjugate addition reaction of arylboronic acids to ketoglutaconic esters as the key step, we have developed the synthesis of new arylpyridazin-3(2*H*)-ones and arylpyridazines. Among the different catalysts tested for this transformation, the dicationic Pd(II) catalyst generated with Pd(OCOCF₃)₂, dppben, and HBF₄ performed best in terms of yields, regioselectivities, and avoidance of Heck-type byproducts. These pyridazin-3(2*H*)-ones are presented as promising candidates in the development of small-molecule lipophilic drugs for the treatment of neurodegenerative diseases simultaneously targeting the A β peptide aggregation process and β -secretase activity, while also having a good intracellular ROS scavenging profile. On the other hand, the use of metal-free conditions, in the presence of tartaric acid, enables the synthesis of vinyl- and alkylpyridazin-3(2*H*)-ones.
- The reaction of boronic acids with α,β -unsaturated ketones catalyzed by trifluoroacetic anhydride constitutes a useful method for conjugate addition under metal-free and experimentally simple conditions.
- We have disclosed an unprecedented tandem process initiated by the conjugate addition of a vinylboronic acid under metal-free conditions that affords polysubstituted tetrahydropyran rings in high d.r. and permits the formation of quaternary stereocenters. The reaction generates two C-C bonds and up to three stereocenters in a one-pot process. The corresponding tetrahydropyrans are prepared optically pure, as the reactions are carried out using enantiopure reactants easily derived from the chiral pool.
- We have developed the substrate-controlled 1,3-stereoselective conjugate addition of alkenylboronic acids and potassium alkenyltrifluoroborates in the presence of trifluoroacetic anhydride under metal-free conditions, following a very simple experimental procedure. The reaction is highly stereoselective for the generation of 6,8-dioxo[3.2.1]bicycles and constitutes a versatile method for the stereodivergent synthesis of optically pure di- and trisubstituted tetrahydropyrans.
- The addition of various arylvinylboronic acids to β -unsubstituted alkenyl- and alkynylheterocycles promoted by tartaric acid has been efficiently performed. Alkynes reacted with boronic acids leading regioselectively to *E*-alkenes.

- The first carboboration of alkynes using boronic acids has been developed. Heterocycles containing propargylic alcohol moieties reacted with various boronic acids leading to 5*H*-[1,2]oxaboroles under mild reaction conditions. Ultimately, this provides an effective route to tri- and tetrasubstituted alkenes by the cross-coupling strategy of the oxaboroles thus obtained, and therefore, we believe that it will be useful for the construction of complex molecules.
- We have developed the ring-opening of epoxides with potassium aryl- and alkenyltrifluoroborates under metal-free conditions to afford the corresponding 2-arylethanol or homoallylic alcohols, respectively. Under optimum conditions, these reactions are promoted by trifluoroacetic anhydride, and they are completely regioselective, giving rise to the formation of a single diastereomer with retention of the configuration at the reacting centre of the epoxide.

ANEXO:

**SÍNTESIS DE UN ANTAGONISTA
SELECTIVO DE LOS RECEPTORES
NMDA PARA SU UTILIZACIÓN COMO
RADIOLIGANDO PET**



Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

Institute of Pharmaceutical Science

Animal Imaging Center-PET

Prof. Dr. Simon M. Ametamey

Zürich, 1 de abril-30 de junio de 2014

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) es una técnica de imagen no invasiva, para diagnóstico e investigación *in vivo*, capaz de medir la actividad metabólica del cuerpo humano. Al igual que el resto de técnicas diagnósticas en Medicina Nuclear, se basa en detectar y analizar la distribución tridimensional que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco de vida media ultracorta. Los radiofármacos, también llamados trazadores, son sustancias radioactivas que se administran al paciente por vía intravenosa, vía oral o vía inhalada, dependiendo de la sospecha diagnóstica. Estos radiofármacos circulan por el organismo y se unen a las células por las que tengan afinidad. Tras la unión, estas células comienzan a emitir una pequeña cantidad de radiación que es detectada por la máquina PET. Como consecuencia, se produce una imagen en la que quedan resaltadas aquellas zonas del cuerpo en las que se ha acumulado el radiofármaco. Por tanto, la técnica PET es un procedimiento para la rápida detección, caracterización y monitorización en tiempo real de una enfermedad, al proporcionar imágenes del interior del organismo. La principal ventaja de la PET sobre otras técnicas de imagen es su alta sensibilidad. Ello, junto a su naturaleza no invasiva, ha hecho que esta técnica contribuya de manera significativa al desarrollo, entre otras disciplinas médicas, de la neurociencia.

La técnica PET no da información anatómica del organismo, sino que detecta la actividad metabólica de las células que se desean estudiar. Por ejemplo, puede determinar el flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno o el consumo de azúcar de unas células determinadas. Por ello, se utiliza principalmente para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer,³⁴¹ habida cuenta de que las células tumorales desarrollan un metabolismo diferente a las células sanas.

La imagen se obtiene gracias a que los tomógrafos son capaces de detectar los fotones gamma (Esquema 134).³⁴² Estos fotones gamma de 511 keV son el producto de una aniquilación entre un positrón, emitido por el radiofármaco, y un electrón cortical del cuerpo del paciente. Esta aniquilación da lugar a la emisión, fundamentalmente, de dos fotones. Para que estos fotones acaben por conformar la imagen deben detectarse "en coincidencia", es decir, al mismo tiempo, en una ventana de tiempo adecuada (nanosegundos). Además, deben provenir de la misma dirección y sentidos opuestos, y su energía debe superar un umbral mínimo que certifique que no ha sufrido dispersiones energéticas de importancia en su trayecto hasta los detectores (fenómeno de *scatter*).

³⁴¹ Para revisiones recientes, véase, por ejemplo: (a) Partovi, S.; Kohan, A.; Rubbert, C.; Vercher-Conejero, J. L.; Gaeta, C.; Yuh, R.; Herrmann, K. A.; Robbin, M. R.; Lee, Z.; Muzic, R. F. Jr.; Faulhaber, P.; Ros, P. R.; Zipp, L. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *4*, 202-212. (b) Pacelli, A.; Greenman, J.; Cawthorne, C.; Smith, G. J. *Labelled Compd. Rad.* **2014**, *57*, 317-322.

³⁴² (a) <http://eltamiz.com/2007/12/20/%C2%BFen-que-consiste-una-tomografia-por-emision-de-positrones-tep/>. (b) American College of Radiology <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=pet>. (c) Sociedad Española de Neuroimagen <http://www.neuroimagen.es/>.

la disminución de la glucosa-6-fosfatasa. La ^{18}F FDG es captada por las células pero, al no poder ser metabolizada, sufre un "atrapamiento metabólico" gracias al cual se obtienen las imágenes.³⁴³ Así, la PET permite, en un sólo ensayo, estimar los focos de crecimiento celular anormal en todo el organismo. Por lo tanto, también permitirá conocer la extensión de la enfermedad. Adicionalmente, permite evaluar la respuesta a un tratamiento determinado al comparar la variación, con el tiempo y el tratamiento concreto, del comportamiento metabólico en las zonas objeto de estudio.

No es de extrañar, por lo tanto, que sea en oncología donde la PET se ha implantado con mucha fuerza como técnica diagnóstica desplazando, en algunas indicaciones, al TAC como primera opción de evaluación. En muchas ocasiones se realiza un TAC a la vez que se hace la PET. Ello permite "ver" imágenes del cuerpo a través de dos técnicas distintas que, eventualmente, pueden fusionarse en una sola imagen y ofrecer una información muy precisa sobre la posible patología. Para ello se usan equipos que llevan incorporadas ambas tecnologías. Otras áreas que se benefician de este tipo de exploraciones son la cardiología³⁴⁴ y la neurología.³⁴⁵ Así, el desarrollo de radioligandos PET adecuados, ha proporcionado información muy útil con vistas a la aclaración de los complicados mecanismos que gobiernan la función del sistema nervioso central (SNC) y su implicación en enfermedades mentales, contribuyendo al estudio de los diferentes sistemas de neurotransmisión en el cerebro (por ejemplo, dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico o glutamatérgico).

1.2. LOS RECEPTORES NMDA

El glutamato es considerado el mayor neurotransmisor excitatorio en el SNC, aunque también está presente en el corazón. Sus efectos centrales son mediados por los llamados "receptores de glutamato", que se clasifican según su mecanismo de acción en ionotrópicos (asociados a un canal iónico) y metabotrópicos (acoplados a proteína G). Los receptores ionotrópicos reciben su nombre del primer agonista selectivo conocido e incluyen NMDA (N-metil D-aspartato), AMPA (propionato de alfa amino 3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol) y receptores kainato (ácido kaínico, ácido (2S,3S,4S)-3-(Carboximetil)-4-prop-1-en-2-il-pirrolidin-2-carboxílico).

Los receptores NMDA son complejos proteicos formados por diferentes combinaciones de varias subunidades. La subunidad NR1 puede estar presente en 8

³⁴³ Para revisiones recientes sobre la utilización de la ^{18}F FDG en la detección de tumores, véase, por ejemplo: (a) Yuya, N.; Miho, I.; Kouji, B.; Iori, K.; Masataka, A.; Kanako, N.; Kiyoko, U.; Kenta, M.; Eiichiro, T.; Kyoko, T.; Daisuke, A. *Anticancer Res.* **2014**, *34*, 585-592. (b) Farzan, S.; Min, Y. *World J. Radiol.* **2014**, *6*, 238-251. (c) Tagliabue, L.; Del Sole, A. *Eur. J. Intern. Med.* **2014**, *25*, 6-11. (d) Tsurusaki, M.; Okada, M.; Kuroda, H.; Matsuki, M.; Ishii, K.; Murakami, T. *J. Gastroenterol.* **2014**, *49*, 46-56.

³⁴⁴ Para revisiones recientes, véase: (a) Rischpler, C.; Nekolla, S. G.; Dregely, I.; Schwaiger, M. J. *Nucl. Med.* **2013**, *54*, 402-415. (b) Matsuo, S. *Lipid* **2013**, *24*, 90-99. (c) Case, J. A.; Bateman, T. M. *J. Nucl. Cardiol.* **2013**, *20*, 891-907.

³⁴⁵ Para revisiones recientes, véase: (a) Zimmer, L.; Le Bars, D. *J. Labelled Compd. Rad.* **2013**, *56*, 105-113. (b) Ito, H. *PET Journal* **2013**, *22*, 42-43. (c) Moriguchi, S.; Shimada, H.; Suhara, T. *Farumashia* **2013**, *49*, 650-654.

isoformas diferentes; la subunidad NR2 que incluye 4 subtipos (NR2A, NR2B, NR2C y NR2D); y la subunidad NR3 de la que se conocen dos subtipos (NR3A y NR3B).³⁴⁶ Ciertas combinaciones de la subunidad NR1 con las otras subunidades dan lugar a receptores NMDA, con propiedades funcionales diferentes, que pueden estar distribuidos en áreas encefálicas específicas y/o que pueden definir respuestas fisiológicas o patológicas distintas en respuesta al glutamato. La subunidad NR1 posee todas las propiedades fundamentales necesarias para constituir un canal funcional, y está ampliamente distribuida por todo el cerebro, mientras NR2 y NR3 están más limitadas y tienen distintos patrones de distribución. No se conoce la existencia de receptores compuestos únicamente por subunidades NR2 y NR3.

Los receptores NMDA controlan el flujo de iones en la célula. La activación de estos receptores permite abrir el canal iónico, de manera que los iones Na^+ y Ca^{2+} penetran en el interior de la célula, mientras que los iones K^+ salen de ella.³⁴⁷ El flujo de los iones Ca^{2+} parece ser crítico en la plasticidad sináptica, un mecanismo celular que es la base del aprendizaje y la memoria.³⁴⁸

Los receptores NMDA están implicados en el desarrollo del cerebro y en procesos cognitivos, además de estar relacionados con numerosas enfermedades neurológicas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la epilepsia, la esquizofrenia, la adicción a las drogas, el dolor neuropático³⁴⁹ y los ataques isquémicos.³⁵⁰

1.3. LOS RECEPTORES NMDA Y LA TÉCNICA PET

Desde 1990 se han sintetizado numerosas moléculas que han mostrado afinidad por los receptores NMDA, siendo posteriormente marcadas con radioisótopos con el objetivo de ser empleados como trazadores en la técnica PET. Sin embargo, la mayoría de ellas mostraron limitaciones durante su evaluación *in vivo*, sobre todo debido a problemas tales como la nula o baja especificidad en los sitios de unión, la imposibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, una distribución del radiotrazador no homogénea y/o una distribución inconsistente con la distribución conocida de los receptores NMDA.³⁵¹ Por ello, en la actualidad, no existen radioligandos PET adecuados para ser utilizados en los receptores NMDA.

³⁴⁶ Stephenson, F. A. *Biochem. Soc. Trans.* **2006**, *34*, 877-881.

³⁴⁷ (a) Paoletti, P.; Neyton, J. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 39-47. (b) Cull-Candy, S.; Brickley, S.; Farrant, M. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2001**, *11*, 327-335. (c) Liu, Y.; Zhang, J. *Chin. Med. J.* **2000**, *113*, 948-956. (d) Dingledine, R.; Borges, K.; Bowie, D.; Traynelis, S. F. *Pharm. Rev.* **1999**, *51*, 7-62.

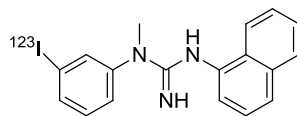
³⁴⁸ Li, F.; Tsien, J. Z. N. *Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 302-303.

³⁴⁹ Robins, E. G.; Zhao, Y.; Khan, I.; Wilson, A.; Luthra, S. K.; Arstad, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1749-1751.

³⁵⁰ Davis, M.; Mendelow, D.; Perry, R. H.; Chambers, I. R.; James, O. F. W. *Stroke* **1995**, *26*, 1072-1078.

³⁵¹ Para revisiones recientes, véase: (a) Majo, V. J.; Prabhakaran, J.; Mann, J. J.; Kumar, J. S. *Dileep Drug Discov. Today* **2013**, *18*, 173-184. (b) Sobrio, F.; Gilbert, G.; Perrio, C.; Barré, L.; Debruyne, D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 870-886. (c) Koller, M.; Urwyler, S. *Expert Opin. Ther. Patents* **2010**, *20*, 1683-1702.

El compuesto [^{123}I] CNS 1261 (Figura 24) es el único radiotrazador usado en estudios clínicos en pacientes con esquizofrenia.³⁵² Este compuesto tiene buenas afinidad y selectividad pero baja especificidad en los sitios de unión, lo que limita la detección de pequeños, pero significativos, cambios de naturaleza neuronal.³⁵³



$K_D = 4.2 \text{ nM}$

Figura 24. [^{123}I] CNS 1261

Se ha demostrado que algunos compuestos que pertenecen a la familia de las 5-fosfonometilquinoxalindionas actúan como antagonistas de los receptores NMDA.³⁵⁴ De todos los compuestos estudiados, el compuesto denominado NVP-AAM077 (Figura 25), ha resultado ser un excelente antagonista competitivo. Así, este compuesto se une con alta afinidad (concentraciones a nivel nanomolar) al receptor NMDA, mostrando también alta selectividad (>100) hacia el subtipo NR1A/2A. Además, es altamente selectivo para NR2A vs. NR2B.³⁵⁵

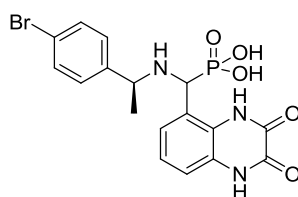


Figura 25. NVP-AAM077

En los últimos años, el desarrollo de radioligandos PET específicos para el estudio de los neurotransmisores glutamatergicos ha sido la principal línea de investigación del grupo dirigido por los Profesores Schibli y Ametamey en la ETH. Basándose en la estructura de NVP-AAM077, este grupo ha desarrollado un potencial radiotrazador PET, el compuesto denominado AFA233 (Figura 26), que ha mostrado excelentes propiedades *in vitro*, aunque no atraviesa la barrera hematoencefálica *in vivo*.

³⁵² Stone, J. M. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 2594-2602.

³⁵³ Knol, R. J.; Bruin, K. D.; Eck-Smith, B. V.; Pimlott, S.; Wyper, D. J.; Boojj, J. *Synapse* **2009**, *63*, 557-564.

³⁵⁴ Auberson, Y. P.; Allgeier, H.; Bischoff, S.; Lingenhoebl, K.; Moretti, R.; Schmutz, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1099-1102.

³⁵⁵ Li, G. -Q.; Su, W. -K.; Yao, Z. -J. *Chinese J. Chem.* **2006**, *24*, 1784-1787.

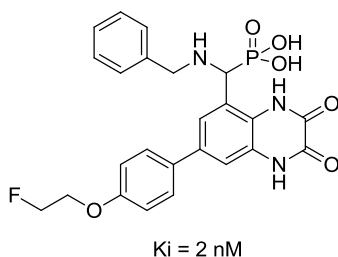


Figura 26. AFA233

2. OBJETIVOS

El objetivo de este proyecto ha consistido en llevar a cabo la síntesis de un nuevo análogo de AFA233 con propiedades *in vitro* e *in vivo* mejoradas respecto a la estructura base, de manera que pueda ser utilizado como radiotrazador de los receptores NMDA. En concreto, se sintetizará el compuesto [^{18}F]-**59** (Figura 27), lo que permitirá evaluar el efecto de la sustitución en el anillo aromático sobre la afinidad por el receptor por comparación con los resultados obtenidos para AFA233. El grupo fosfonato y el anillo de pirazina no se modifican ya que se cree que son los responsables de la unión a los receptores NMDA.

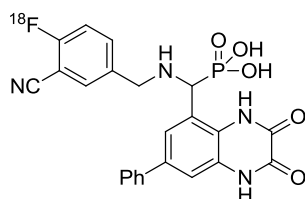


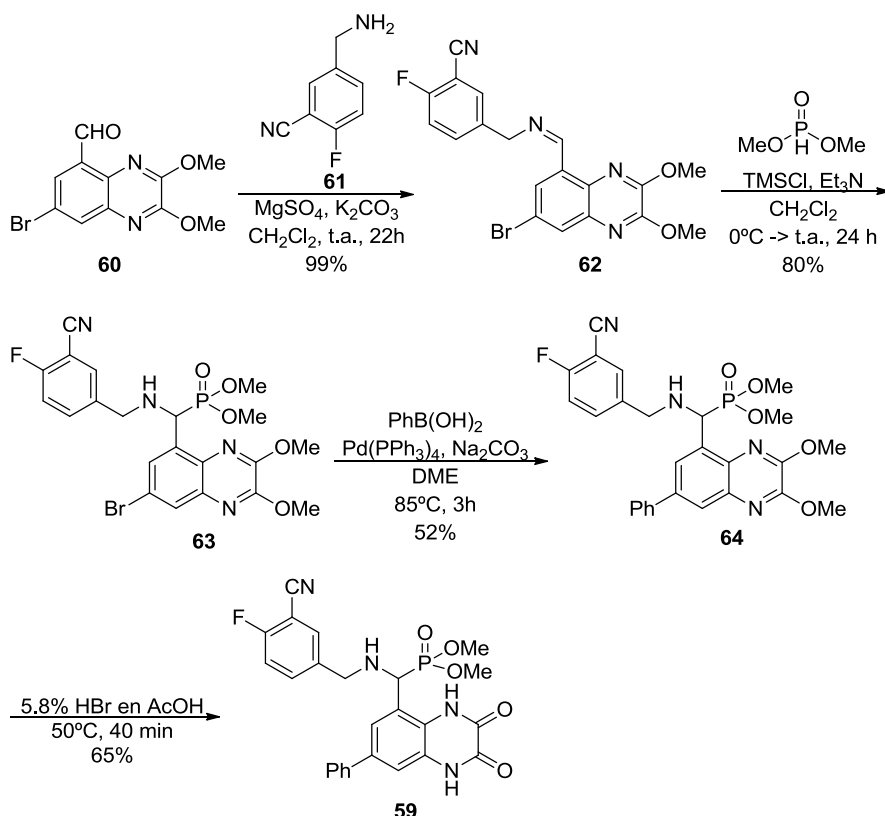
Figura 27. [^{18}F]-**59**

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO [(3-CIANO-4-FLUOROBENCIL)AMINO[2,3-DIOXO-7-FENIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOXALIN-5-IL]METIL]FOSFÓNICO, COMPUESTO **59**

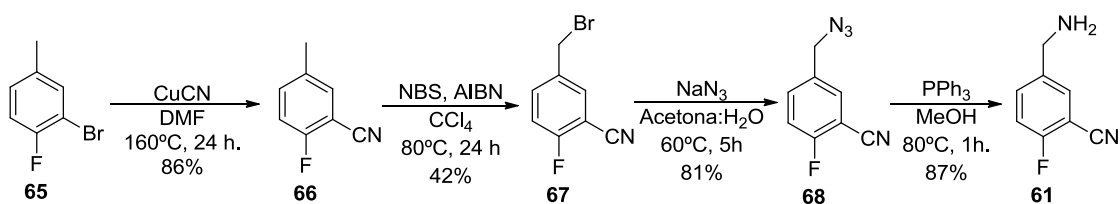
Para conseguir dicho objetivo, en primer lugar fue necesario sintetizar el compuesto de referencia **59**, que se utilizará para la radiosíntesis del compuesto objetivo [^{18}F]-**59**. Además, el compuesto **59** será empleado en los correspondientes estudios *in vitro*.

La síntesis del compuesto de referencia **59** se ha llevado a cabo como se indica en el Esquema 135.



Esquema 135. Plan y desarrollo de la síntesis del compuesto de referencia, **59**

La síntesis comienza con la transformación del aldehído **60** en la imina **62**, mediante condensación del mismo con la amina **61**, siguiendo un procedimiento previamente descrito.³⁵⁶ Para ello, la amina **61** se preparó de acuerdo con el protocolo experimental que se resume en el Esquema 136. La amina se sintetizó a partir de 10 g. del producto comercial **65**, en cuatro etapas y con un rendimiento global del 25%.



Esquema 136. Síntesis de la amina **61**

En primer lugar, la sustitución nucleófila aromática empleando CuCN , permite obtener el compuesto **66** el cual, mediante bromación bencílica empleando NBS y AIBN como iniciador radicalico, proporcionó el bromoderivado **67**. La reacción de éste con azida sódica generó **68** que, en presencia de $\text{PPh}_3\text{-MeOH}$,³⁵⁷ permitió la obtención de la amina deseada **61**.

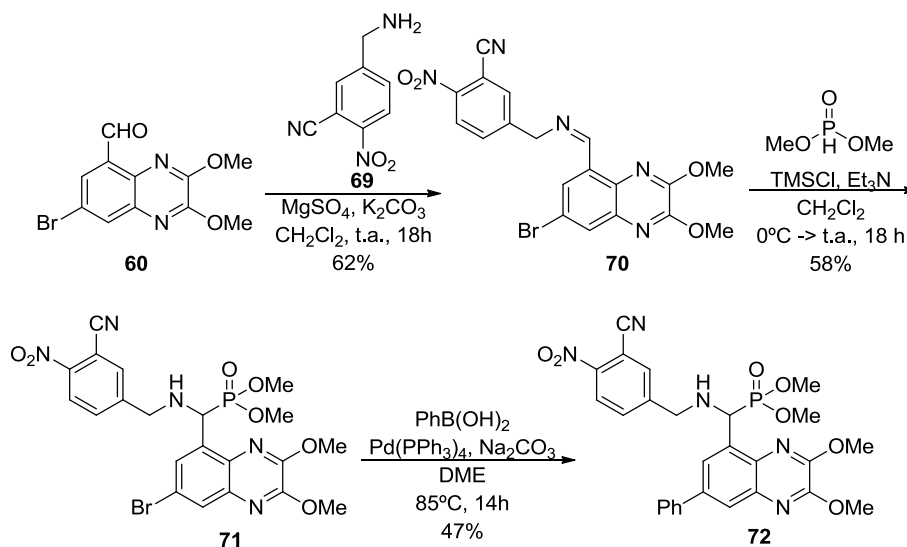
³⁵⁶ Auberson, Y. P.; Allgeier, H.; Bischoff, S.; Lingenhoehl, K.; Moretti, R.; Schmutz, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1099-1102.

³⁵⁷ El empleo de la trifenilfosfina como agente reductor ha sido descrito, por ejemplo, en: Cobb, J. E.; Cribbs, C. M.; Henke, B. R.; Uehling, D. E.; Hernan, A. G.; Martin, C.; Rayner, C. M.

Una vez obtenida la imina **62** por reacción del aldehído **60** con la amina **61** en las condiciones indicadas en el Esquema 135, ésta fue transformada en el fosfonato **63** mediante tratamiento con dimetilfosfonato, obteniendo el producto deseado con un 80% de rendimiento.³⁵⁸ A partir de este compuesto, y mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura usando ácido fenilborónico como agente de acoplamiento aromático, se obtuvo el compuesto **64** (52%) que, tras hidrólisis con HBr en ácido acético, permitió obtener el compuesto de referencia **59**. El rendimiento global, después de cuatro etapas y a partir de 1 g. del aldehído **60**, fue del 27%.

3.2. SÍNTESIS DEL ÁCIDO [(3-CIANO-4-NITROBENCIL)AMINO][2,3-DIMETOXI-7-FENIL-QUINOXALIN-5-IL]METILDIMETILFOSFONATO, COMPUESTO 72

Para conseguir el compuesto marcado [¹⁸F]-**59** fue necesario sintetizar previamente el precursor **72**, que será el sustrato necesario para llevar a cabo la radiosíntesis. La síntesis del precursor se ha llevado a cabo de acuerdo con el Esquema 137.



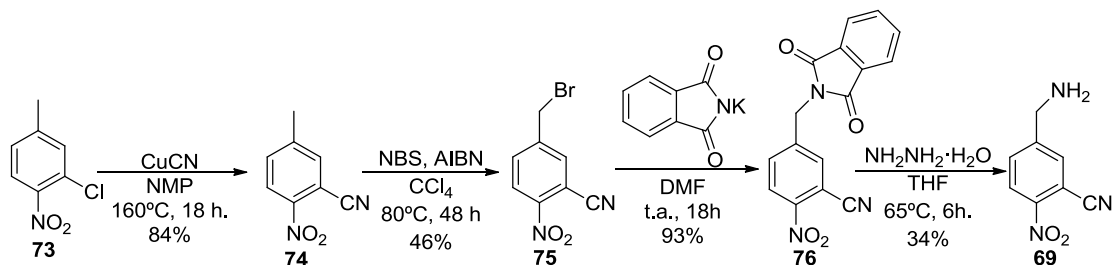
Esquema 137. Plan y desarrollo de la síntesis del precursor, **72**

Al igual que en la preparación del compuesto de referencia **59**, la síntesis comenzó con la transformación del aldehído **60** en la imina **70**. Para ello, la amina **69** tuvo que ser previamente sintetizada siguiendo la ruta sintética propuesta en el Esquema 138. El compuesto **69** se obtuvo a partir de 10 g del compuesto comercial **73**, en cuatro etapas y con un rendimiento total del 12%. En primer lugar, la sustitución nucleófila aromática

"Triphenylphosphine". L. Paquette. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. New York: J. Wiley & Sons, **2004**.

³⁵⁸ La reacción "one pot-three components" entre un aldehído, una amina primaria y un dialquilfosfonato se conoce como reacción de Kabachnik-Fields y transcurre a través de la correspondiente imina que no se aísla. Review: Cherkasov, R.A.; Galkin, V.I., *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857-882. Por otra parte, la adición directa de un fosfonato a una imina (proceso empleado en este caso) constituye una "variante nitrogenada" de la llamada "reacción de Pudovik". Véase: Abell, J.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10521-10523.

empleando CuCN, permite obtener el compuesto **74**, que mediante una bromación radicalica, permite acceder al compuesto bromado **75**. Éste último, y mediante síntesis de Gabriel empleando ftalimida potásica seguida de tratamiento del compuesto generado **76** con hidrazina, proporcionó el compuesto **69**.



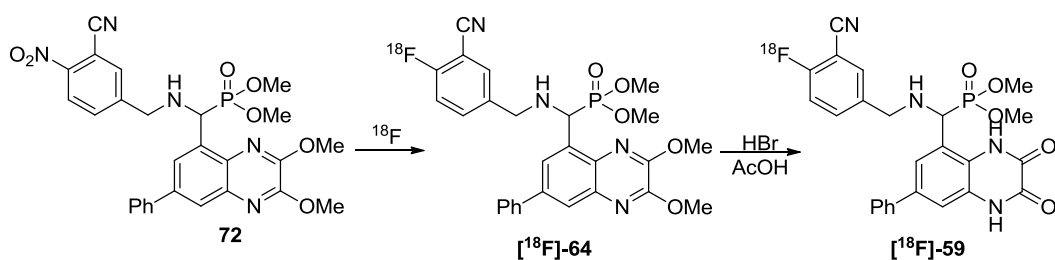
Esquema 138. Síntesis de la amina **69**

La imina **70** fue transformada en el fosfonato **71** (58% de rendimiento) siguiendo un procedimiento análogo al anteriormente descrito. Finalmente, y mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura usando ácido fenilborónico, se obtuvo el compuesto **72** con un 47% de rendimiento. Por tanto, el precursor **72**, fue sintetizado a partir de 1g del aldehído **60**, en tres etapas, con un rendimiento total del 17%.

3.3. RADIOSÍNTESIS

La sustitución nucleófila aromática fue el método elegido para la introducción del ^{18}F en el precursor **72**.

En la radiosíntesis se usaron las mismas condiciones descritas para la radiosíntesis del AFA233 (Krytox-222 en DMF). Una vez que la molécula se ha funcionalizado con ^{18}F , fue necesario llevar a cabo la hidrólisis (con HBr en AcOH) para obtener el compuesto objetivo [^{18}F]-**59** (Esquema 139).



Esquema 139. Radiosíntesis del compuesto [^{18}F]-**59**

Una vez sintetizado el producto objetivo, se va a proceder a evaluar su utilidad como radiotrazador PET de los receptores NMDA. La evaluación *in vivo* del compuesto marcado se llevará a cabo usando pequeños animales juntamente con experimentos clásicos de biodistribución.

4. CONCLUSIONES

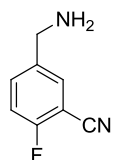
En este proyecto se ha sintetizado el compuesto [^{18}F]-**59**, un nuevo análogo de AFA233, para lo que previamente se han tenido que sintetizar el compuesto de referencia **59** y el precursor **72**, necesarios para la radiosíntesis.

El compuesto [^{18}F]-**59** fue sintetizado a partir del precursor **72** y actualmente están siendo evaluadas sus propiedades *in vitro* e *in vivo* dada su condición de potencial radiotrazador de los receptores NMDA en la técnica PET.

5. PARTE EXPERIMENTAL

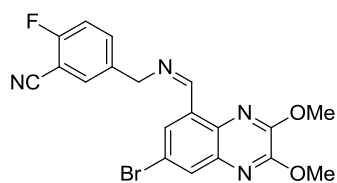
Por razones de confidencialidad, la descripción detallada de los métodos experimentales empleados no puede hacerse pública. Para cualquier consulta sobre este punto pueden dirigirse al Prof. Dr. Simon Mensah Ametamey. Correo electrónico: simon.ametamey@pharma.ethz.ch

5-(Aminometil)-2-fluorobenzonitrilo (61):



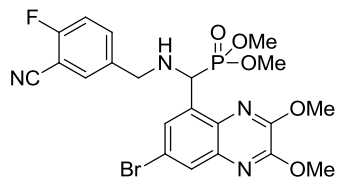
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 166.7, 163.5, 133.8, 132.8, 131.9, 116.5, 116.3, 44.9.

(Z)-5-(((7-Bromo-2,3-dimetoxiquinoxalin-5-il)metilen)amino)metil)-2-fluorobenzonitrilo (62):



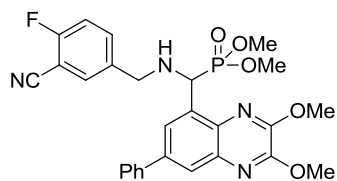
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.33 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.07 (s, 3H). ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (d, *J* = 514 Hz), 158.7, 150.5, 149.7, 138.4, 136.6 (d, *J* = 6 Hz), 135.0, 134.5 (d, *J* = 18 Hz), 132.6, 131.7, 131.4, 127.5, 120.2, 116.5 (d, *J* = 40 Hz), 114.0, 101.4 (d, *J* = 30 Hz), 63.6, 54.6, 54.5.

((7-Bromo-2,3-dimetoxiquinoxalin-5-il)((3-ciano-4-fluorobencil)amino)metil) dimetil fosfonato (63):



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 22.1 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 2.53 (s, 1H). ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 163.5, 150.7, 149.5, 138.2, 136.6 (d, *J* = 8 Hz), 134.8 (d, *J* = 16 Hz), 134.5 (d, *J* = 14 Hz), 133.7, 132.9, 129.2 (d, *J* = 10 Hz), 129.0 (d, *J* = 6 Hz), 120.1 (d, *J* = 6 Hz), 116.3 (d, *J* = 38 Hz), 113.8, 101.2 (d, *J* = 32 Hz), 54.6, 54.3, 53.8 (d, *J* = 14 Hz), 53.4 (d, *J* = 14 Hz), 51.7, 50.0 (d, *J* = 34 Hz).

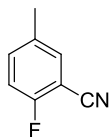
((((3-Ciano-4-fluorobencil)amino)(2,3-dimetoxi-7-fenilquinoxalin-5-il)metil) dimetil fosfonato (64):



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04-8.02 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 3.80 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 2.76 (s, 1H). ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (d, *J* = 514 Hz), 150.4, 149.4, 139.9, 139.6 (d, *J* = 6 Hz), 137.6, 136.8 (d, *J* = 6 Hz), 134.9 (d, *J* = 16 Hz), 132.9, 132.0, 129.0 (2C), 127.8 (2C), 127.3 (2C), 125.4, 124.4 (d, *J* = 6 Hz),

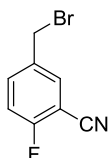
116.2 (d, $J = 40$ Hz), 113.9, 101.2 (d, $J = 32$ Hz), 54.4, 54.2, 53.7 (d, $J = 14$ Hz), 53.4 (d, $J = 14$ Hz), 51.9, 50.0 (d, $J = 34$ Hz).

2-Fluoro-5-metilbenzonitrilo (66):



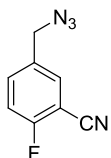
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 2.28 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 161.4 (d, $J = 510$ Hz), 135.7 (d, $J = 15$ Hz), 134.7, 133.4, 116.2 (d, $J = 38$ Hz), 114.1, 20.37 (d, $J = 32$ Hz).

5-(Bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (67):



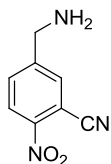
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.16-7.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 162.7 (d, $J = 518$ Hz), 135.8 (d, $J = 16$ Hz), 135.2, 133.9, 117.0 (d, $J = 40$ Hz), 113.4, 101.9 (d, $J = 32$ Hz).

5-(Azidometil)-2-fluorobenzonitrilo (68):



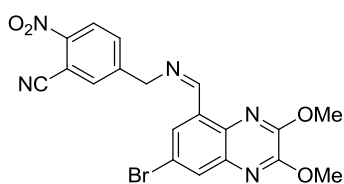
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.33 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 162.8 (d, $J = 516$ Hz), 134.6 (d, $J = 6$ Hz), 132.9, 132.8, 117.0 (d, $J = 40$ Hz), 113.5, 101.9 (d, $J = 30$ Hz), 53.1.

5-(Aminometil)-2-nitrobenzonitrilo (69):



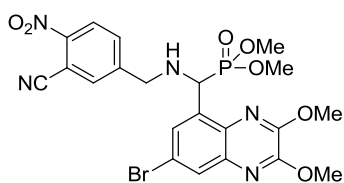
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 45.0, 108.3, 115.3, 125.8, 132.0, 134.1, 150.9.

(Z)-5-(((7-Bromo-2,3-dimetoxiquinoxalin-5-il)metilen)amino)metil)-2-nitrobenzonitrilo (70):



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.47 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.16 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 159.9, 150.7, 150.0, 147.7, 138.6, 135.2, 134.8, 134.7, 132.7, 132.0, 131.5, 127.8, 125.9, 120.4, 115.3, 108.4, 63.5, 54.8, 54.6.

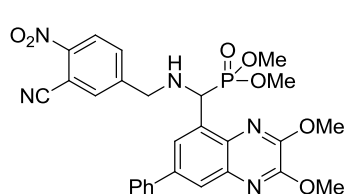
((7-Bromo-2,3-dimetoxiquinoxalin-5-il)((3-ciano-4-nitrobencil)amino)metil) dimetil fosfonato (71):



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 22.1$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 3.75 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 50.3 (d, $J = 17.5$ Hz), 53.6 (d, $J = 7.2$ Hz), 53.9 (d, $J = 7.2$ Hz), 54.5, 54.8, 60.5, 108.2, 115.0, 120.2,

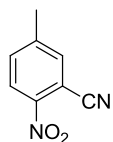
125.6, 129.4, 129.4, 132.9, 133.4, 134.5, 134.6, 134.9, 138.4, 147.5, 147.8, 149.8, 150.9.

2-((3-Ciano-4-nitrofenil)amino)-1-(2,3-dimetoxi-7-fenilquinoxalin-5-il)etil dimetil fosfonate (72):



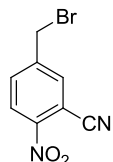
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97-8.05 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (tm, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (tm, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 20.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 3.80 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 2.90 (s, 1H). **¹³C-RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ 50.2 (d, *J* = 17.6 Hz), 53.6 (d, *J* = 7.2 Hz), 53.8 (d, *J* = 7.2 Hz), 54.4, 54.6, 60.5, 108.1, 115.1, 124.7 (d, *J* = 2.4 Hz), 125.5, 125.6 (d, *J* = 5.5 Hz), 127.4 (2C), 128.1, 129.2 (2C), 131.8, 132.9, 134.9, 135.0, 137.8, 139.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 139.9, 147.4, 148.1, 149.6, 150.6.

5-metil-2-nitrobenzonitrilo (74):



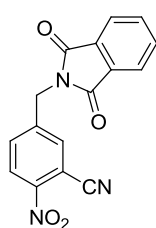
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H). **¹³C-RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ 21.4, 108.2, 115.3, 125.7, 134.2, 134.5, 136.1, 146.3.

5-(Bromometil)-2-nitrobenzonitrilo (75):



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H). **¹³C-RMN** (400 MHz, CDCl₃): δ 29.2, 108.7, 114.6, 126.2, 134.1, 134.5, 136.0, 145.3.

5-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)metil)-2-nitrobenzonitrilo (76):



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H). **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO d₆): δ 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 5H), 4.96 (s, 2H). **¹³C-RMN** (400 MHz, DMSO d₆): δ 39.9, 107.0, 115.4, 123.2 (2C), 125.9, 131.9 (2C), 132.8, 134.2, 134.5 (2C), 144.4, 147.2, 167.7 (2C).

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón. Los reactivos líquidos se transfirieron utilizando jeringas, a través de un séptum ajustado al matraz. Todas las mezclas se dejaron reaccionar con agitación constante. Las reacciones se llevaron a cabo a temperaturas comprendidas entre -78 y 120°C. Las bajas temperaturas se alcanzaron empleando nieve carbónica. Las reacciones a 0°C se llevaron a cabo utilizando un baño de mezcla agua-hielo. En las reacciones llevadas a cabo bajo calefacción se empleó un baño de silicona y una placa calefactora. En todos los casos, la temperatura del baño se controló mediante inmersión del termómetro adecuado. Cuando no se hace mención a la temperatura, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados se purificaron por destilación: THF sobre Na y benzofenona y CH_2Cl_2 , tolueno y DMF sobre CaH_2 .

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (E. Merck 230-400 mesh) y como eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F-254), utilizando espectroscopía UV (254 nm) e inmersión en disolución ácida de vainillina o disolución básica de KMnO_4 .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y carbono (^{13}C RMN) se realizaron en aparatos Brüker AM-300 MHz y Bruker AV-500 MHz utilizando CDCl_3 , C_6D_6 ó $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ como disolvente y tetrametilsilano o el propio disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se han expresado en partes por millón (ppm). En los espectros de ^1H RMN se han empleado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, duplete; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

Los espectros de IR se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 781 en disolución empleando en todos los casos CH_2Cl_2 ó CHCl_3 como disolvente.

Los puntos de fusión se midieron en un tubo capilar, utilizando un aparato Gallenkamp y están sin corregir.

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se han medido en un polarímetro Perkin-Elmer 241, en células de cuarzo de un decímetro de longitud, a las concentraciones y en los disolventes que se indican en cada caso.

Los análisis elementales se realizaron en el servicio de microanálisis de la Universidad Complutense de Madrid.

Los espectros de masas, por impacto electrónico (EI, espectrómetro de masas de cuadrupolo HP-5989-A) a 70 eV y electrospray (ESI, espectrómetro de masas de Trampa de Iones Bruker, modelo Esquire-LC acoplado a HPLC), han sido realizados en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.